Aus der Augenklinik und -poliklinik der Freien Universität
Berlin im Klinikum Steglitz
(Direktor: Prof. Dr. med. H. Hager)

UNTERSUCHUNGEN ZUR FRAGE VON VISUSSCHWANKUNGEN BEI EINNAME VON KONTRAZEPTIVA

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

MERZ, Sigrid
aus Augsburg

Berlin
1977

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549616_0042

Aus der Augenklinik und -poliklinik der Freien Universität
Berlin im Klinikum Steglitz
(Direktor: Prof. Dr. med. H. Hager)

UNTERSUCHUNGEN ZUR FRAGE VON VISUSSCHWANKUNGEN BEI EINNAME VON KONTRAZEPTIVA

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

MERZ, Sigrid
aus Augsburg

Berlin
1977

Referent: Prof. Dr. med. Heinrich-Friedrich Tiburtius

Korreferent: Prof. Dr. J. Wollensack

Gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fachbereiche der
Freien Universität Berlin

Promoviert am: 6.4.1977

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

A. Einleitung

I. Geschichte der Entwicklung von Ovulationshemmern 5

II. Pharmakologie angewandter Steroidhormone 5

1. Chemische Struktur 6
2. Stoffwechsel 6
3. Dosierung 6
4. Wirkmechanismen 8

III. Methoden und Sicherheit hormonaler Antikonzeption 10

1. "PINKUS"-Pille 10
2. Sequentialtherapie 10
3. "Mini-Pille" 11
4. Sonstige Methoden 13

IV. Gefahren und Nebenwirkungen 14

1. Thromboserisiko 15
2. Migräne 16
3. Ophthalmologische Komplikationen 16

V. Erklärungsmodell für die verschiedenartigen Wirkungen auf Auge und Stoffwechsel 24

B. Eigene Versuche 26

I. Fragestellung 27

II. Methodik und Material 27

1. Methodik zur Beantwortung der Fragestellung 27
2. Untersuchungsgut 27
3. Art und Dosierung der verwendeten Ovulationshemmer 27
4. Meßgerät und seine Anwendung 28
5. Methodik der Auswertung 28

Seite

III. Ergebnisse und Diskussion 34

1. Ergebnisse 34

2. Beweisführung gleicher Auswirkung auf rechtes und linkes Auge 34

3. Diskussion 39

C. Zusammenfassung 43

D. Literaturverzeichnis 45

1921 war es HABERLAND gelungen, eine temporäre Ovulationshemmung durch Transplantation von Ovarien schwangerer Versuchstiere auf geschlechtsreife Tiere gleicher Spezies zu demonstrieren. Diese zeitlich begrenzte Sterilität wurde dem hohen Gehalt der transplantierten Ovarien an Corpus luteum Hormon zugeschrieben. Einen weiteren wesentlichen Meilenstein in der Gelbkörperforschung stellte die 1934 gelungene Isolierung, Synthese und Konstitutionsaufklärung des im Körper natürlich vorkommenden Lutealhormons, des Progesterons, dar. Untersuchungen von CLAUBERG, v. MASSENBACH und die Versuche von BICKENBACH, der durch Progesteroninjektion erstmalig beim Menschen anovulatorische Zyklen erzielte, führte dann in den dreißiger Jahren zu der Ansicht, daß eine parenterale Progesteronbehandlung früh im Zyklus zu einer Hemmung der Gonadotropinausschüttung führe und auf diese Weise die Ovulation unterdrücke.

PINKUS und ROCK stellten 1955 fest, daß orale Progesterongaben von mindestens 300 mg/p.d. vom 5. bis 20. Zyklustag ebenfalls die Ovulation verhindern. Die orale Progesterontherapie konnte für die Praxis jedoch nicht empfohlen werden, da die hohen Dosen eine beträchtliche Belastung für die Abbaufunktion der Leber darstellen und häufig Durchbruchblutungen auftraten.

1956 gelang PINKUS dann der entscheidende Schritt, als er ein oral wirksames Gestagen mit einem Östrogen kombinierte, das in gleicher Dosierung vom 5. bis 24. Zyklustag eingenommen, nicht nur die Ovulation hemmt, sondern auch rhythmische Abbruchblutungen, also einen Pseudozyklus, bewirkt. Diese Entdeckung wurde von ihm selbst bis 1959 in Puerto Rico und von TYLER in Los Angeles ausgetestet.

Die zur Zeit für eine Ovulationshemmung gebräuchlichen Gestagene entstammen zwei Verbindungsgruppen: dem Östran bzw. den 19-Nortesteronderivaten und den Abkömmlingen des 17 - -Hydroxyprogesteronazetats. Als Östrogene wurden bisher 17- -Äthinylöstradiol-3-methyläther und das freie Äthinylöstradiol oder in der Einmonatstablette dessen 3-Cyklopentyläther verwandt.

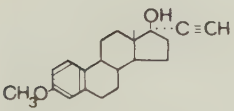
Das ursprünglich von PINKUS und Mitarb. geprüfte Enovid enthielt eine Kombination des Norethinodrels mit dem 17- -Äthinylöstradiol-3-methyläther. Durch Verlagerung der Doppelbindung nach C-Atom 4 und 5 erhält man Norethisteron (Ortho-Novum). Seine Veresterung an der Hydroxylgruppe mit Essigsäure ergibt das 3- bis 5mal stärker wirksame 17- -Äthinyl-19-nortestosteronazetat, das im Anovlar, Nortestin und Etalontin enthalten ist. Azetylierung des Norethisterons führt zu einer Erhöhung der gestagenen Wirksamkeit am Endometrium. Entfernt man die Ketogruppe am C-Atom 3, so entsteht 3-Desoxy-17- -Äthinyl 19-nortestosteron (Lynestrenol) als gestagener Anteil im Lyndiol, Sistomeril und Noracyclin. Norgestrel ist schon in sehr niedriger Dosierung wirksam und wurde in Kombination mit Äthinylöstradiol als Eugynon eingeführt. Erwähnenswert ist noch der 3-Cyklopentyläther des Äthinylöstradiols, dessen orale Gabe von 2 bis 5 mg etwa 4 Wochen wirksam ist. Diese protrahierte Wirkung ist die Folge einer Speicherung im Fettgewebe, aus dem der Cyclopentyläther erst langsam freigesetzt und vornehmlich zu Äthinylöstradiol metabolisiert wird.

Die zur Ovulationshemmung erforderlichen Minimaldosen unterliegen nicht nur individual-konstitutionellen Faktoren, sondern zeigen auch eine gewisse Abhängigkeit von der untersuchten Bevölkerungsgruppe, Lebensweise und anderen Umwelteinflüssen. Wie aus dem oben Gesagten hervorgeht, ist die ovulationshemmende Wirkung der verschiedenen Substanzen unterschiedlich. Bei den genannten Gestagenen liegt die Dosierung zwischen 5-10 mg, für Norethisteron sogar zwischen 10-20 mg, bei Chlormadinon genügten 3-6 mg.

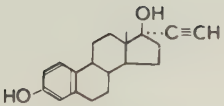
Die Werte für 17- -Äthinylöstradiol liegen zwischen 0,08-0,18 mg, für seinen 3-Methyläther bei 0,06-0,1 mg, also etwas niedriger. Es ist bei den Kombinationspräparaten zu bedenken, daß der ovulationshemmende Effekt nicht immer additiv und auch nicht immer mit der antikonzeptionellen Wirkung identisch ist.

Der Stoffwechsel der neuen synthetischen Progestagene ist weitgehend ungeklärt. Es ist durchaus möglich, daß Metabolite der

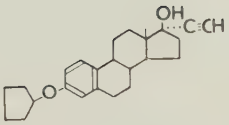
ÖSTROGENE



17-α-Äthinylöstradiol-3 methyläther
E.E.M.E.

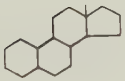


17-α-Äthinylöstradiol
E.E.

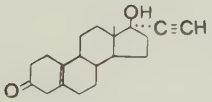


17-α-Äthinylöstradiol-3-cyclopentyläther
Quinestrol

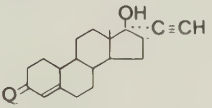
GESTAGENE



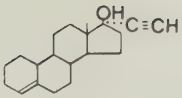
Östran



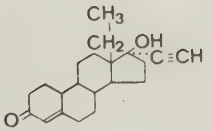
17-α-Äthinyl-$\Delta^{(5-10)}$-östren-17-β-ol-3-on
Norethinodrel



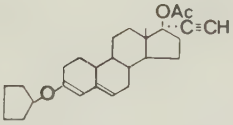
17-α-Äthinyl-Δ^4-östren-17-β-ol-3-on.
17-α-Äthinyl-19-nortestosteron
Norethisteron, Norethindron



17-α-Äthinyl-Δ^4-östren-17-β-ol
Lynestrenol



DL-13-Äthyl-17-äthinyl-17-hydroxy-4-gonen-3-on
Norgestrel



17-α-Äthinyl-19-nortestosteron azetat-3-cyclopentyl-enoläther
Quingestanolazetat

zugeführten Steroide die eigentlich wirksamen Substanzen sind. Norethisteron wird erwiesenermaßen nur zu einem außerordentlich geringen Maße in das östrogene Äthinylöstradiol umgewandelt. Die C≡CH-Gruppe am C_{17} bleibt in vivo erhalten, so daß Norethisteron nicht als 17-Ketosteroid im Urin erscheint. Von mit Tritium markiertem Norethinodrel und Norethindron waren 38 % bzw. 50-70 % der zugeführten Menge im Harn nachweisbar, teils als Glukosiduronat, bis zu einem Viertel als anderes Konjungat. Wie Norethisteron führen auch Äthinodioldiazetat und Medroxyprogesterongaben nicht zu einem Ansteigen der ausgeschiedenen 17-Ketosteroide.

Die Frage nach dem Wirkungsmechanismus der Östrogene und Gestagene bei der Erzeugung einer funktionellen Sterilität ist bis jetzt nur zum Teil geklärt. Für die einzelnen Komponenten der Östrogen-Gestagen-Verbindungen läßt sich zudem schwer abschätzen, welcher Bestandteil seine Wirkung entfaltet und ob eine Summation oder Potenzierung der Effekte angenommen werden darf. Eine weitere Schwierigkeit in der Beurteilung der verschiedenen Substanzen liegt in der Tatsache, daß ein Teil der klinisch angewandten Gestagene in Östrogenmetaboliten umgewandelt wird. Viele Befunde sprechen dafür, daß man nicht einen allgemeingültigen Wirkungsmechanismus für alle angewandten Substanzen annehmen darf, sondern daß es sich um eine Vielzahl von Faktoren handelt, die bei dem einen oder anderen Präparat in unterschiedlichem Maße beteiligt sind.

Östrogene allein sind durchaus in der Lage, die Ausschüttung des follikelstimulierenden Hormons des Hypophysenvorderlappens zu bremsen und dadurch direkt über eine Verzögerung der Follikelreifung zur Ovulationshemmung beizutragen. Später Behandlungsbeginn, etwa am 10. Zyklustag, vermag deshalb den Reifungsprozeß der Follikel nicht mehr aufzuhalten. Gestagene dagegen scheinen in erster Linie das luteinisierende Hormon in seiner Bildung bzw. Ausschüttung zu blockieren. Neuere Untersuchungsergebnisse sprechen dafür, daß es dabei nicht zu einer völligen Blockierung, sondern lediglich zu einer Verminderung der Produktion bzw. Ausschüttung kommt, also nur der intermenstruelle Gonadotropingipfel unterdrückt wird. Ähnliche Beobachtungen wurden auch bei

den Sequentialpräparaten gemacht, die lediglich eine östrogeninduzierte Senkung der FSH-Gipfel bewirken.

Ob die gonadotropinhemmende Wirkung direkt durch eine Beeinflussung der Hypophyse oder zusätzlich bzw. ausschließlich über eine Einwirkung auf den Hypothalamus und benachbarte Hirnzentren zustande kommt, ist bis jetzt nicht geklärt. Eine Funktionshemmung des trophisch-neurosekretorischen Systems erscheint jedoch durchaus denkbar.

Als ein weiterer ovulationshemmender Effekt der Kombinationspräparate gilt ihre direkte Wirkung auf das Ovar. Dabei soll über ein Eingreifen in den Fermenthaushalt des Eierstocks die Reaktionsbereitschaft des Ovars gegenüber Gonadotropinen herabgesetzt werden, so daß auch ohne eine Hemmung der hypophysären Gonadotropinsekretion die Ovulation verhindert werden kann. HOFFMAN erzielte durch eine, während der Follikelreifungsphase intraovariell injizierte Lynestrenolkristallsuspension in einer Dosierung von 50-500 ug, eine auf das Ovar begrenzte und von der Gonadotropinbildung unabhängige Hemmung der Follikelreifung.

GOLDZIEHER und Mitarb. fanden bei 6,8 % der von ihnen untersuchten und mit Östrogen-Gestagen-Kombinationen behandelten Frauen keine Unterdrückung der Ovulation. Trotzdem trat keine Schwangerschaft ein, was auf das Vorhandensein weiterer, die Konzeption verhindernder Mechanismen deutet. Die Veränderungen des Endometriums während der Behandlung mit Progestagenen vom 5. bis 24. bzw. 25. Zyklustag schaffen für eine Nidation recht ungünstige Verhältnisse. Das Endometrium erfährt nicht die physiologische Transformation der Corpus luteus Phase. In der ersten Zyklushälfte weisen die Drüsen schon vorzeitig eine gewisse sekretorische Leistung auf, erfahren aber in der zweiten Zyklusphase nicht die volle sekretorische Umwandlung. In den Tagen, in denen eine Nidation theoretisch zu erwarten wäre, sind die Drüsen stark reduziert. Untersuchungen über diesen "Endometriumfaktor" gehen bereits auf PINKUS zurück und sind in ihren Grundprinzipien von Nachuntersuchern immer wieder bestätigt worden.

Neben ihrer ovulationshemmenden Wirkung führen Gestagene zu Veränderungen des Zervikalschleimes, die in einer erhöhten Viskosität, einer Verminderung der Spinnbarkeit und einer atypischen "Farnkrautbildung" zum Ausdruck kommen. MEARS und ZANARTU beobachteten in der Zeit vom 10. bis 12. Zyklustag 2, 4 und 6 Stunden nach der Kohabitation nur wenige bewegliche Spermien, in Zyklusmitte nur Samenfäden ohne Motilität. BAWMAN und andere Untersucher haben dagegen auch während der Behandlung mit Östrogen-Gestagen-Kombinationen Spermien im oberen Zervixanteil und in der Uterushöhle nachgewiesen. Die Anwendung von Kleinstgestagendosen ohne Östrogenzusatz hat jedenfalls bewiesen, daß allein über den Zervixfaktor eine kontrazeptive Wirkung erreicht werden kann.

Aus in vitro-Untersuchungen von ERB geht hervor, daß Östrogen-Gestagen-Mischungen auch den Eitransport beeinflussen. Im biphasischen Zyklus ist die Spontanmotilität der Eileiter in der Sekretionsphase gegenüber der Proliferationsphase signifikant reduziert. Mit kombinierten in vitro/in vivo-Versuchen wurde nachgewiesen, daß Progesteron als Hemmstoff auf die Azetylsensibilität einwirkt. Unter Ovulationshemmern war die spontane Tubenmotilität während der Proliferations- und Sekretationsphase des anovulatorischen Zyklus die gleiche. Diese Transportverzögerung hat zur Folge, daß das Ei, wenn überhaupt, nicht in nidationsfähigem Zustand in den Uterus gelangt.

Die Kenntnisse über den Wirkungsmechanismus der Hormone und die gelegentlich auftretenden Unverträglichkeitserscheinungen bei Anwendung der "PINKUS-Pille" führten dazu, daß auch eine andere Methode hormonaler Antikonzeption in der sogenannten Sequential- oder Zweiphasentherapie in den handelsüblichen Präparaten angewandt wird.

In der Sequentialtherapie werden zwei verschiedene Arten von Tabletten eingenommen. Vom 5. bis 19. Zyklustag ausschließlich östrogenhaltige, über die folgenden 5 Tage Östrogene und Gestagene kombiniert in einer Tablette. Die Ovulationshemmung wird hierbei allein durch das Östrogen erreicht, während das zugesetzte Gestagen durch eine sekretorische Umwandlung des Endo-

metriums zu einer regelartigen Abbruchblutung führt. Als Vorteil dieser Methodik gegenüber der PINKUS-Pille gelten: 1. die niedrigere Frequenz von Nebenbeschwerden, 2. Endometriumaufbau und Transformation entsprechend dem des physiologischen Zyklus, wodurch auch bei Langzeitanwendung eine Atrophie des Endometriums vermieden wird, 3. geringere Herstellungskosten. Während der weltweiten Anwendung beider Präparatgruppen wurden folgende Nachteile deutlich: zum einen der Fortfall des Endometriumfaktors und der Zervixbarriere bei der Sequentialtherapie und dadurch eine geringere kontrazeptive Schutzwirkung, andererseits das erhöhte Thromboserisiko durch die hohe Östrogendosierung, sowie der Fortfall des mitosehemmenden Effektes der Gestagene, die einer Tendenz zu proliferativen, atypischen Epithel- und Schleimhautveränderungen entgegenwirken.

Nach Statistiken von GOLDZIEHER und Mitarb., die größere praktische Erfahrungen mit der Sequentialtherapie in den USA und Mexiko sammeln konnten, kamen auf 100 Frauenjahre 0,65 Schwangerschaften, die auf einen Fehler der Methodik zurückzuführen waren. MEARS veranschlagt das Risiko bei der konventionellen zyklischen Therapie entsprechend dem PINKUS-Schema mit 0,12 Schwangerschaften pro 100 Frauenjahre.

Die Verwendung des Begriffs "ovulationshemmende Substanzen" für die handelsüblichen Präparate ist streng genommen durchaus anfechtbar. Nach Stichproben von GOLDZIEHER wird bei der intermittierenden Behandlung mit Östrogen-Gestagen-Kombinationen in etwa 7 % der Zyklen die Ovulation nicht unterdrückt. Diese, auf Basaltemperaturmessungen und Hormonausscheidungen gegründete Feststellung, wird durch Einzelbefunde erhärtet, in denen bei gynäkologischen Operationen trotz Behandlung mit sogenannten Ovulationshemmern Gelbkörper im Ovar gefunden worden waren.

Neuerdings wird versucht, durch alleinige Gabe kleinerer Gestagendosen einen hinreichend antikonzeptionellen Schutz zu erreichen. Bei dieser als "Luteal supplementation" oder "Mini-Pille" bezeichneten Methode werden in zyklischer oder kontinuierlicher Form Kleinstgestagendosen ohne Zusatz von Östrogenen verwandt, wobei im wesentlichen sowohl die Ovulation als auch der

Menstruationszyklus ungestört beibehalten werden. Die Angaben über den Risikofaktor einer Schwangerschaft variieren erheblich. Nach MARTINEZ-MANANTOU sowie CHRISTIE kamen auf 100 Frauenjahre etwa 0,8-1 Schwangerschaften. Diese Angaben beziehen sich jedoch noch auf Untersuchungen, bei denen Chlormadinonazetat verwandt worden war, das auf Anweisung der F.D.A.[1] 1970 zuerst in den USA, kurze Zeit darauf auch in Deutschland, aus dem Handel gezogen wurde, da nach Applikation dieser Substanz gutartige Knotenbildungen in den Brustdrüsen von Beagle-Hündinnen aufgetreten waren. Ein bessserer antikonzeptioneller Schutz wird dem Norgestrel schon in Mikrodosen von 0,05 und 0,075 mg zugeschrieben. Der Wirkungsmechanismus einer kontinuierlichen Dauerbehandlung mit kleinen Gestagendosen ist noch ungeklärt und besteht möglicherweise ebenfalls in einer Kombination verschiedener Effekte. Während MARTINEZ-MANANTOU aufgrund von Postkoitaltesten einer verminderten Penetrierbarkeit des Zervikalschleimes besondere Bedeutung beimißt, sprechen die Untersuchungsergebnisse von LÜBKE dafür, den Zervixfaktor allein für die kontrazeptive Wirksamkeit verantwortlich zu machen. Nach Untersuchungen von ERB an Tubensegmenten scheint keine antikonzeptionelle Wirkung auf die Tubenmotilität vorzuliegen. Ein Ideal-Gestagen für diese Behandlungsart, das bei schwach oder fehlender anovulatorischer Wirkung einen starken progestionalen Effekt auf Zervixsekret, Endometrium und Eileitermotilität aufweist, steht bislang nicht zur Verfügung. Trotzdem verspricht gerade diese Methode einen Fortschritt auf dem Gebiet hormonaler Schwangerschaftsverhütung, weil durch sie eine Möglichkeit eröffnet wird, durch Fortfall der Östrogenkomponente das erhöhte Thromboserisiko, mit dem bei Anwendung von Sequential- und Kombinationspräparaten gerechnet werden muß, zu umgehen.

Aufgrund der Erkenntnisse, daß die herkömmlichen Präparate zwar hinsichtlich Sicherheit und Blutungsablauf optimal sind, jedoch dadurch ihrer Effizienz Schranken gesetzt sind, daß sie die Möglichkeit zu sogenannten "Patientenfehlern" bieten, worunter man das unsachgemäße oder unregelmäßige Einnehmen der Tabletten mit

---

1) FOOD- and Drug-Administration

den entsprechenden Folgen versteht und dadurch insbesondere ihre Anwendbarkeit in den Entwicklungsländern begrenzt bleibt, hat man sich bemüht, eine Reihe weiterer Methoden der hormonalen Kontrazeption zu entwickeln.

So hat man versucht, die lästige tägliche Einnahme der Hormone durch kombinierte Anwendung von Depotöstrogenen und Depotgestagenen in Form einer intramuskulären Injektion pro Monat zu ersetzen. Im allgemeinen gelingt es, über eine Hemmung des luteinisierenden Hormons die Ovulation mit 150 mg Deladroxan und 10 mg Östradiolönanthrat zu unterdrücken und eine verhältnismäßig günstige Kontrolle des Menstruationszyklus beizubehalten.

Über 3 Monate anhaltender kontrazeptiver Schutz wurde mittels Depotinjektionen von Medroxyprogesteronazetat bzw. Norethisteronönanthrat erreicht. Während diese Methode verhältnismäßig sicher zu sein scheint, stellen die unregelmäßig auftretenden Entzugsblutungen und die länger andauernden, anovulatorischen Phasen mit einer Verzögerung der wiederauftretenden Spontanovulation ein echtes Problem dar, so daß diese Methode nur für Frauen zu empfehlen ist, die sich zu einem späteren Zeitpunkt keine Kinder mehr wünschen.

GREENBLATT war es als erstem gelungen, eine Tablette zu entwikkeln, die nur einmal pro Monat eingenommen wird. Diese sogenannte "One-pill-a-month" enthält ein vier Wochen wirksames Depot-Östrogen und ein kurz wirksames Gestagen. In neueren Untersuchungen wurde dazu 2 mg Quinestrol plus 2,5-5 mg Quingestanolazetat verabreicht. Die anfänglichen Nebenwirkungen und Blutungsstörungen nahmen während länger dauernder Behandlung erheblich an Frequenz ab. Die Schwangerschaftsrate lag nach den Beobachtungen von LARRANGA und BERMANN mit ca. 2 pro 100 Frauenjahre verhältnismäßig niedrig.

Lokal verabreichte Gestagene sind ebenfalls imstande, eine Ovulation zu verhindern. Um die schnelle Resorption von Medroxyprogesteronazetat zu vermeiden, wurde es einem Vaginalring aus Silikongummi beigemischt, aus dem es protrahiert freigegeben wird. Weitere Versuche haben gezeigt, daß aus mit Gestagenen versetzten Intrauterinpessaren im Corpus uteri das Hormon absorbiert

werden kann und, indem es die Gebärmutter ruhigstellt, die Abstoßfrequenz senkt.
Die beschriebenen Methoden befinden sich teilweise noch im Stadium der Erprobung. Bis heute ist es noch keinem dieser neuen Verfahren hormonaler Schwangerschaftsverhütung gelungen, die PINKUS-Pille zu verdrängen. Das ideale Mittel, das nicht nur einen sicheren Schutz vor einer Schwangerschaft gewährleistet, die "Patientenfehler" methodisch umgeht und nicht mit ähnlichen Auswirkungen auf den Organismus behaftet ist wie die herkömmlichen Ovulationshemmer, ist bis jetzt noch nicht gefunden. Die Anwendung bei jungen, gesunden Frauen über mehr als 10 Jahre hat dazu geführt, daß diese Medikamentengruppe wie kaum eine andere extrem intensiv auf Nebenwirkungen geprüft wurde. Die langjährige Erfahrung erbrachte eine enorme Menge von Material mit zum Teil widersprüchlichen Ergebnissen. Bei der Beurteilung der Nebenwirkungen, mit denen die verschiedenen Verfahren belastet sind, muß zwischen den meist harmlosen subjektiven Begleitsymptomen und den objektivierbaren Nebenwirkungen unterschieden werden. Beschwerden subjektiver Art wie Hitzewallungen, Nausea Kopfschmerzen, Libidoverlust, Adynamie, Depression, Schmerzen in den Beinen verschwinden meist nach mehrmonatiger Einnahme oder gehen zurück. Zu schwache oder zu starke Blutungen, Hypertrichosis, Varikosis, Gewichtszunahme und Mastodynie sollten erst einmal Anlaß zu einem Präparat wechsel geben. Oral wirksame Sexualsteroide mit Alkylgruppen in 17a-Stellung können bei entsprechender Disposition Unverträglichkeitserscheinungen an der Leber hervorrufen. Die kritische Durchsicht der umfangreichen Literatur zeigt, daß Lebererkrankungen in Form von Cholostasen hauptsächlich bei Frauen mit nicht ausgeheilter Hepatitis und nach Schwangerschaftsikterus auftreten. Blutdruckkrisen und eine Erniedrigung der Kohlenhydrattoleranz unter Steroidhormonen sind beschrieben worden. Es übersteigt den Rahmen des eigenen Themas, eingehender auf die zahlreichen pathophysiologischen Veränderungen einzugehen, wie sie bei Einnahme der Ovulationshemmer beschrieben wurden. Wegen ihrer Bedeutung für die Ophthalmologie erscheint es uns jedoch angebracht, auf zwei weitere wesentliche Nebenwirkungen hinzuweisen: die Thromboembolie und die Migräne.

Die größte Gefahr antikonzeptioneller Mittel wird heute darin gesehen, daß sie schwere vaskuläre Störungen verursachen können. Die ersten Beobachtungen hierüber stammen von amerikanischen und englischen Verfassern (JORDAN 1961, McINTYRE und Mitarb. 1962, FEARNLEY 1962), die erstmals einen kausalen Zusammenhang zwischen dem Vorkommen peripherer Thrombosen und Lungenembolien und der Einnahme antiovulatorischer Mittel sahen. Etwa zur gleichen Zeit gab eine Sachverständigenkonferenz über"Thromboembolic Phenomena in Women" in Chicago ihre Ergebnisse bekannt, nach denen bei Frauen, die hormonale Kontrazeptiva benützten, die Thrombophlebitishäufigkeit sogar niedriger war als bei der entsprechenden Vergleichsgruppe. Trotz der in den folgenden Jahren immer wieder erscheinenden Mitteilungen über zerebrovaskuläre Störungen, thromboembolische Gefäßverschlüsse, Sinus-Cavernosus-Thrombose (LORENTZ 1962, HARVEIT 1965, NAYSMITH 1965, ZILKA 1965 u.a.m.) konnte eine Kommission der amerikanischen F.D.A. von 1963 bis 1966 keine wesentlich erhöhte Mortalität durch vaskuläre Zwischenfälle bei Frauen feststellen, die Kontrazeptiva einnehmen. INMAN und VESSY sowie VESSY und DOLL veröffentlichten 1968 in England eine retrospektive Statistik von Vergleichsuntersuchungen an 383 Todesfällen. Nach diesen Befunden ist das Risiko, eine tiefe Venenthrombose, Lungenembolie oder Cerebralthrombose zu entwickeln, unter der Behandlung mit Kontrazeptiva etwa um das 8fache erhöht, während das Risiko der Entstehung einer Koronarthrombose unverändert ist. Im Alter von 20-24 Jahren ist demgemäß mit einer Mortalität von 1,3 auf 100 000 und von 3,4 im Alter von 35 bis 44 Jahren zu rechnen. Der dritte Bericht der F.D.A. vom August 1969 bestätigt eine Erhöhung des Risikos um das 4,4fache. Statistische Analysen über die Jahre 1966 bis 1969 des britischen "Committee on Safety of Drugs" ergaben eine positive Korrelation zwischen Östrogendosis und dem Auftreten von Thromboembolien. Das Risiko erscheint danach für Sequentialpräparate höher als für Kombinationspräparate. Ob und welche Rolle den verschiedenen Gestagenen in den Kombinationspräparaten zukommt, ist nicht geklärt. - Dieser geschichtliche Abriß über die Entwicklung der "Thromboseforschung" in Zusammenhang mit Ovulationshemmern zeigt, wie sich durch viele Einzelbe-

obachtungen bei anfänglich widersprüchlichen Untersuchungsergebnissen, doch im Laufe von Jahren eine einheitliche Stellungnahme abzeichnet.

Wie noch zu zeigen sein wird, sind in der Mehrheit der über ophthalmologischen Nebenwirkungen erschienenen Mitteilungen migräneartige Kopfschmerzen erwähnt. WALSH und Mitarbeiter, SHAFEY und SCHEINBERG, sowie ZILKA führen die zeitlich eng mit der Einnahme der Kontrazeptiva verknüpfte Häufung und Intensivierung der Migräneanfälle auf die Wirkung der Ovulationshemmer zurück. Ein diesbezüglicher Zusammenhang wird auch von anderen Autoren wie GRANT, HOLLWICH und NEUBAUER angegeben, doch die Häufigkeit unterschiedlich beurteilt, wobei die Angaben zwischen 11 und 60 % schwanken. Bei Untersuchungen von CARROL von 1973 traten bei 32 % von insgesamt 215 untersuchten Frauen seit der Anwendung von Kontrazeptiva migräneartige Kopfschmerzen auf. Von 75 Patientinnen mit einer bereits bestehenden typischen Migräneanamnese kam es bei 37 (≙ 49 %) zu einer Verschlechterung, d. h. die Art der Attacken änderte sich oder nahm Herdcharakter an.

Die Anwendung hormonaler Kontrazeptiva scheint vor allem endokrine Bedeutung zu besitzen und weit von der Ophthalmologie entfernt zu sein. Und doch führten einige klinische Beobachtungen dazu, die Augenärzte zu alarmieren und den oralen Ovulationshemmern mehr Aufmerksamkeit entgegenzubringen.

Seitdem im Jahre 1965 COGAN, Herausgeber des "Archives of Ophthalmology", aufrief, Fälle von neuroophthalmologischen Komplikationen während der Einnahme von Kontrazeptiva mitzuteilen, sind eine Vielzahl von Statistiken und Kasuistiken erschienen. Ein sicherer Zusammenhang zwischen Augenkomplikationen und Kontrazeptiva ist deshalb schwer zu beweisen, weil die angeschuldigten Nebenwirkungen eben nur vereinzelt und auch bei Personen auftreten, die diese Medikamente nicht einnehmen. Die Möglichkeit eines Zusammenhanges ergibt sich daher vorläufig entweder aufgrund klinischer Einzelbeobachtungen, klinisch-statistischen Untersuchungsreihen oder aus der Übertragung von tierexperimentellen Forschungsergebnissen.

Die ersten Veröffentlichungen über Komplikationen am Auge, die

in Beziehung mit der Einnahme hormonaler Kontrazeptiva gesehen wurden, datieren aus den Jahren 1964/65. ZILKA sowie ARBENZ und WORMSER berichteten jeweils über zwei Fälle eines Pseudotumor cerebri, die sich nach Absetzen der hormonalen Medikation völlig zurückbildeten. Das Vorkommen von Papillenödemen beschrieben KLOSS sowie FLYNN und ESTERLY. Bereits 1965 stellte WALSH und Mitarbeiter 61 Fälle von Augengefäßveränderungen im Sinne von arteriellen und venösen Netzhautgefäßverschlüssen und Vaskulitiden sowie neuroophthalmologische Komplikationen wie Neuritis nervi optici, Nystagmus, Abducensparese und Pseudotumor cerebri zusammen. Ein Kausalzusammenhang wird um so wahrscheinlicher, wenn sich, wie in den beiden von GOREN beschrieben, offenbar auf vaskulärer Basis entstandenen Fälle von Papillenödem die Symptome mit Absetzen der Therapie zurückbilden und nach Wiedereinsetzen der Therapie erneut auftreten. GLIZEK beobachtete bei 9 arteriellen und 3 venösen Gefäßverschlüssen eine sofortige Besserung nach Absetzen der Medikation.

FAUST und TYLER sowie HALLER, die sich speziell mit dem Problem der Augenbeteiligung unter Behandlung mit Ovulationshemmern befaßt haben, fanden auch bei langzeitiger Verabreichung einer Gruppe von 215 bzw. 15 Frauen keinerlei Augenveränderungen, die den Kontrazeptiva zur Last gelegt werden können. In gleicher Weise ließen die Untersuchungen von CONNEL und KELMANN keine pathologischen Augenbefunde erkennen, die nicht ebenfalls bei einer unbehandelten Vergleichsgruppe aufgetreten wären.

Auch in der deutschen Fachliteratur sind Fälle ophthalmologischer Komplikationen bei Einnahme hormonaler Antikonzeptiva bekannt geworden. Bei der Mehrzahl der Veröffentlichungen handelt es sich um vaskulär bedingte Komplikationen im Augenbereich, um deren Darstellung sich besonders HOLLWICH und JÜNEMANN, VERBECK, O. und H. NEUBAUER sowie H.-L. THIEL verdient gemacht haben.

Auf der 118. Versammlung des Vereins Rheinisch-Westfälischer Augenärzte von 1968 berichteten erstmalig HOLLWICH, JÜNEMANN und VERBECK über je einen Fall von Präthrombose, inkompletter Zentralvenenthrombose sowie einer beidseitigen Neuritis n. optici

und eines beiderseitigen Papillenödems bei vollem Visus. Nach Absetzen der Ovulationshemmer und entsprechender Therapie bildeten sich die Präthrombose und das Papillenödem vollständig, die Neuritis weitgehend zurück, während die inkomplette Zentralvenenthrombose nur geringe Rückbildungstendenzen zeigte. Neben einer chronischen Harnwegsinfektion kamen bei der einen Patientin als zusätzlich disponierende Faktoren noch eine jugendliche Hypertonie und die allgemeine Vasolabilität mit Migräneanfällen, deren erstmaliges Auftreten etwa mit der Zeit der ersten Pilleneinnahme koinzidierte, in Betracht. Die Papillitis war, aller Wahrscheinlichkeit nach, auf dem Boden eines durch vorausgegangene Schwangerschaften offenbar präeklamptisch geschädigten Netzhautgefäßsystem entstanden. Die Patientin mit inkompletter Zentralvenenthrombose litt seit geraumer Zeit an Schwindelanfällen mit Brechreiz.

Auf derselben Tagung publizierte NEUBAUER die Krankengeschichte zweier junger Frauen, die während der Behandlung mit Ovulationshemmern eine massive venöse Durchblutungsstörung bekamen, welche sich auf Markumar auffallend schnell besserte. In dem einen Fall ließ sich nachträglich eine funktionelle Vasopathie eruieren, im zweiten Fall deutete nichts auf eine vaskuläre Disposition hin.

THIEL fand weitere 3 Fälle thromboembolischer Augenhintergrundsveränderungen nach Einnahme oraler Kontrazeptiva. Bei zwei Frauen war es zum Bild eines inkompletten Verschlusses der Zentralvene bzw. einer Astvenenthrombose gekommen. Bei einer 3. Kranken bot sich das Bild einer Retinopathia angiospastica mit Mikroembolie einer Netzhautarteriole und Blutdruckkrisen, die nach Absetzen der Ovulationshemmer verschwanden und durch erneute Gabe provoziert werden konnten. Bei der Patientin mit der Astvenenthrombose wurden ebenfalls Blutdruckkrisen beobachtet.

Ohne auf die Diskussion eines ursächlichen Zusammenhanges eingehen zu wollen, jedoch angeregt durch die Mitteilungen von HOLLWICH und JÜNEMANN veröffentlichten HÖPPING und WESSING einen

Fall von Neuritis n. optici mit beidseitiger Papillitis und Verschluß der rechten A. macularis sup., der bei einer 24jährigen Frau 6 Tage nach Beginn der Einnahme von Eugynon auftrat. WALSH hatte schon 1965 Fälle beobachtet, bei denen Augensymptome ebenfalls schon wenige Tage nach Einnahme antikonzipienter Mittel aufgetreten waren. Er vermutete daraus die Beteiligung bestimmter Überempfindlichkeitsfaktoren.

Anläßlich des Symposiums "Ocular complications due to oral contraceptives" auf dem IV. Europäischen Ophthalmologen-Kongreß in Budapest 1972, berichtete VARGA über je einen Fall von Sehnervenschädigung, Astembolie, Zentralarterienverschluß und Präthrombose. Bei allen 4 Komplikationen, die der Langzeiteinnahme von Infecundin (Norethynodrel und Mestranol) ursächlich zur Last gelegt werden,wurden als prädisponierende Faktoren Kopfschmerzen und Migräneanfälle angegeben. An den Gefäßen fehlten jegliche entzündliche oder degenerativen Veränderungen.

WALSH hatte noch 1965 betont, daß ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Kontrazeptiva und ophthalmologischen Komplikationen nicht hinreichend begründet sei. Doch lassen die in der Zwischenzeit gemachten Beobachtungen keinen Zweifel mehr daran, daß der Einnahme von Ovulationshemmern bei vaskulären Zwischenfällen am Auge eine entscheidende Rolle beizumessen ist. Allen geschilderten Fällen gemeinsam ist die Tatsache, daß die Augenveränderungen während der Einnahme auftraten und sich nach Absetzen zurückbildeten.

Ein weiterer Hinweis für einen Zusammenhang ist nach VARGA vor allem darin zu sehen, daß die embolischen Kreislaufstörungen in ungewöhnlich jungem Alter auftraten und die Gefäße keinerlei entzündliche oder degenerative Prozesse aufwiesen.

KULVIN und Mitarbeiter hatten in ihren Tierversuchen schon 1965 eine Beziehung zwischen hormonalen Kontrazeptiva und der Entwicklung eines Venenstaues nachgewiesen. Sie hatten Rhesusäffchen kontrazeptive Mittel verabreicht und eine Dilatation der Retinavenen festgestellt. Versuche von CARROL, Veränderungen an Retinagefäßen analog zu solchen, wie er sie am Endometrium bei

Verabreichung von Östrogen-Gestagen-Kombinationen nachweisen konnte, zu erzeugen, zeigten jedoch negative Resultate.

Beinahe ausnahmslos liesen sich bei Frauen mit vaskulären Zwischenfällen am Auge bestimmte prädisponierende Faktoren eruieren, als welche heute vor allem Migräne oder sonstige Kopfschmerzen vaskulären Charakters sowie Kreislaufstörungen gelten.

HOLLWICH und Mitarbeiter sowie NEUBAUER vertreten deshalb schon lange die Ansicht, daß Komplikationen gerade bei jenem Personenkreis auftreten können, der bereits unter Gefäßkrankheiten leidet, so daß bei disponierten Frauen ein Zusammenhang bei der Anwendung von Ovulationshemmern ätiologisch sehr wahrscheinlich ist.

Ob sich solche prädisponierenden Faktoren auch für das Auftreten von Veränderungen am Netzhautgefäßsystem selbst nachweisen lassen, sollten angiographische Fundus- und systematische Stoffwechseluntersuchungen klären. VERBECK berichtet über auffallend reflexarme Augenhintergrundsbefunde bei 6 Patientinnen, die nach Langzeiteinnahme hormonaler Antikonzeptiva wegen verschiedener Augenbeschwerden die Poli-Klinik aufgesucht hatten. Durch Rarifizierung der Pigmentepithelschicht der Retina konnte auf die pigmentierten intervaskulären Räume der Chorioidea gesehen werden, wie dies sonst nur bei älteren Patienten mit beginnendem Fundus arterioscleroticus im Sinne eines senilen Fundus tabulatus zu finden ist. Die Stoffwechseluntersuchungen ergaben 4mal eine Erhöhung der Gesamtlipide, bei 3 Frauen war das Cholesterin erhöht. Es stellte sich somit die Frage nach einem kausalen Zusammenhang zwischen der Reflexarmut des Augenhintergrundes und der Zunahme der Pigmentierung der intervaskulären Räume sowie der Serumlipidfraktion. Die Deutung, daß die Langzeitanwendung von Ovulationshemmern das Auftreten eines chronischen Gefäßleidens begünstigen und eventuell zeitlich vorverlegen kann, ist auch nach Ansicht VERBECKs vorläufig nicht hinreichend begründet.

In den letzten Jahren ist auch über funktionelle Störungen am Auge durch Ovulationshemmer berichtet worden. 1971 hatte an der 1. Universitäts-Augenklinik und an der Frauenklinik in Budapest

eine Untersuchungsreihe an 79 Frauen, die zyklisch mit Antikonzeptiva behandelt wurden, stattgefunden. Geprüft wurden das Gesichtsfeld, die Flimmerverschmelzungsfrequenz, des weiteren der Augendruck und allgemeiner Augenbefund. Dabei konnten in 28-35 % der untersuchten Augen parazentrale Skotome und die Abnahme der kritischen Flimmerverschmelzungsfrequenz vorwiegend im oberen Gesichtsfeldbereich, aufgedeckt werden.

In Weiterführung dieser Arbeit berichtet VARGA über Untersuchungen, die unter anderem die kinetische Perimetrie mit dem GOLDMANN Perimeter und die kritische Flimmerverschmelzungsperimetrie nach SZABO, vor und während der Verabreichung antikonzeptiver Mittel betrafen. Von 200 Probandinnen hatten 56 die "Pille" für therapeutische Zwecke und 144 als Antikonzeptivum erhalten. In der ersten Patientengruppe traten gynäkologische und sonstige innere Beschwerden oder allgemeine Symptome und Augenkomplikationen mit einer Häufigkeit von 46 % auf. Die Augensymptome bestanden in Vergrößerung des blinden Fleckes, Durchbruch des blinden Fleckes nach temporal, kleine inselförmige Ausfälle im Bereich des oberen Bjerrumfeldes, nasale Einengung der Isopteren und in einem Fall vorübergehende linksseitige Hemianopsie ohne neurologische Zeichen. In Zusammenhang mit den Gesichtsfeldausfällen konnte die Abnahme der Flimmerverschmelzungsfrequenz in den identischen Gesichtsfeldanteilen nachgewiesen werden. Diese Augensymptome, ohne sonstige allgemeine Beschwerden, waren bei 17 % der Frauen aufgetreten, ohne daß diese, selbst auf gezieltes Fragen hin, über Sehstörungen geklagt hatten. In der Gruppe der Patientinnen, die die Pille zur Antikonzeption erhalten hatten, traten Komplikationen seltener auf. Allgemeine Beschwerden und ophthalmologische Zeichen fanden sich in 1 % der Fälle. Diese Zahlen entsprechen in etwa denjenigen von DAVIDSON, nach dessen Angaben augenärztliche Komplikationen 0,07 % der allgemeinen Komplikationen ausmachen.

Diese Ergebnisse widersprechen zum Teil denjenigen von GÖSSELE und TIBURTIUS, die 1971 keine faßbare Beeinträchtigung des Gesichtsfeldes und der Dunkeladaptation feststellen konnten. Ihre an 30 Patientinnen mittels des Perimeters nach GOLDMANN und

Adaptometers nach GOLDMANN-WEEKERS durchgeführten Untersuchungen, veranlaßten die Verfasser zu dem Schluß, daß keine Anhaltspunkte für derartige Nebenwirkungen bestünden und Ovulationshemmer aus ophthalmologisch-verkehrsmedizinischer Sicht diesbezüglich unbedenklich zu sein scheinen.

VERBECK führte in den Jahren 1968 bis 1972 an 35 Patientinnen systematische Stoffwechsel- und Augenuntersuchungen durch. Dabei zeigte sich 21mal eine Erhöhung des Serumkortisolspiegels; Serumeisen und Kalium waren 17 bzw. 13mal erhöht. Im Vergleich mit einer gleichzeitig untersuchten Kontrollgruppe ohne Pille war bei fast allen Frauen die Thrombozytenzahl zu niedrig. Kortisolspiegel und Thrombozytenzahlen unterlagen dabei tageszeitlichen Schwankungen. Die Ergebnisse der Augenuntersuchungen sind besonders eindrucksvoll: Bei 19 von 35 Probandinnen war die Akkomodationsbreite auf Werte unterhalb der von DUANE angegebenen Normwerten herabgesetzt, die Hornhautsensibilität in 8 Fällen vermindert und die Tränensekretion, geprüft mit der SCHIRMERschen Probe, war bei einem Drittel der untersuchten Frauen herabgesetzt bis aufgehoben. 2 Frauen mit verminderter Tränensekretion klagten über Haftschalenunverträglichkeit seit Pilleneinnahme.

O. NEUBAUER veröffentlichte 1973 eine Studie über Farbsinnstörungen bei längerer Anwendung von Ovulationshemmern. Von insgesamt 39 Patientinnen zeigte sich bei 10 eine mehr oder weniger starke Tritanomalie, bei 9 Frauen eine Rotschwäche von geringem Grade bis zur Toleranzgrenze des Anomalquotienten. In einem Fall konnte eine eindeutige Protanopie nachgewiesen werden. Die Analyse der verwandten Präparate, veranlaßte NEUBAUER, eine direkte Abhängigkeit zwischen Östrogendosis und Farbanomalien sowie den oben genannten Funktionsstörungen anzunehmen, wie dies auch von VARGA und CARROL postuliert wird. HOLLWICH und JÜNEMANN hatten 1969 noch keine Beziehung zwischen dem Auftreten von Komplikationen zur Höhe und Dauer der Dosis der Behandlung gesehen.

Gleichzeitig von MARRÉ an der Universitäts-Augenklinik Dresden durchgeführten Untersuchungen ergaben nur bei 7 von 50 Patientinnen derartige Farbsinnstörungen. Diese unterschiedlichen Ergeb-

nisse könnten eben darauf zurückzuführen sein, daß in der DDR zum Zeitpunkt der Studie noch keine Langzeiterfahrungen vorlagen, und die dortigen Präparate eine niedrige Konzentration, ähnlich unseren niedrigdosierten, aufweisen. Ein pathogenetischer Anhaltspunkt für die Entstehung von Farbsinnstörungen könnten die von E. ROSEN berichteten Proteinveränderungen sein.

Zahlreiche Arbeiten sind bisher zum Thema der Beeinflussung der intraokularen Tension durch Sexualhormone erschienen. Während einerseits das Kombinationspräparat Gravidan als Therapeutikum bei Glaukom eingesetzt wurde, sieht OBAL in der Anwendung des Follikelhormons geradezu ein sicheres Glaukomprovokationsmittel. Dieses vieldiskutierte, jedoch keineswegs eindeutig geklärte Problem, griff K. TIBURTIUS bei ihren "Untersuchungen zur Frage der Beeinflussung des intraokularen Druckes durch hormonale Kontrazeptiva" noch einmal auf. Dabei stellte sich heraus, daß sowohl in der Zeit der Einnahme von Kontrazeptiva als auch erwartungsgemäß in der Schwangerschaft der Augendruck gegenüber der einnahmefreien Zeit bzw. dem Wochenbett geringgradig erniedrigt ist. Trotz dieses antiglaukomatösen Effektes erachtet die Verfasserin es für wenig sinnvoll, Kontrazeptiva zur Behandlung des Glaukoms einzusetzen, da dies eine Dauerbehandlung voraussetzen würde, die sich bei jüngeren Frauen von selbst verbiete und bei älteren nicht notwendig sei, da genügend andere Therapeutika zur Verfügung ständen, zumal ja der Effekt eben ein sehr geringer sei.

Wie aus den vielen Beobachtungen zu ersehen ist, läßt sich ein schädigender Einfluß auf das Auge durch die Hormonbehandlung nach dem heutigen Stand des Wissens nicht ausschließen. Die ständig wachsende Zahl der Veröffentlichungen scheinen jedenfalls die Ergebnisse, zu denen LEE 1969 bei seinen Tierexperimenten gekommen war, zu bestätigen. Bei 9 der insgesamt 47 mit Mestranol Norethynodrel behandelten Kaninchen waren Augenhintergrundsveränderungen aufgetreten, wie venöse Dilatation, zwei venöse Thrombosen, ein Fall mit Papillenödem, Chemosis und Exophthalmus. Bei 9 weiteren Versuchstieren entwickelten sich hintere Linsentrübungen, die 6 Monate später auch an der vorderen Rinde

zu beobachten waren. Andere Hinweise auf Linsentrübungen, induziert durch Kontrazeptiva, liegen bisher nicht vor.

Weitgehend unklar sind bis heute die Zusammenhänge und Wirkmechanismen zwischen Krankheitssymptom und den zugeführten Sexualhormonen. Viele klinisch-chemische Stoffwechseluntersuchungen konnten veränderte Blutwerte bei Frauen, die unter Ovulationshemmern stehen, nachweisen. Dadurch sind zumindest einige pathogenetische Faktoren für die Entstehung der vaskulären Komplikationen aufgedeckt worden.

VERBECK bietet ein faszinierendes Erklärungsmodell für die vielen, scheinbar auch widersprüchlichen, Veränderungen am Auge. Bei Anwendung von Kombinationspräparaten wird dem Organismus das für die 2. Zyklushälfte bestimmte Gelbkörperhormon bereits zu einer Zeit zugeführt, da im weiblichen Sexualgeschehen nur das Follikelhormon wirken sollte. Da die Ovulation im Mittelpunkt eines rhythmischen Geschehens steht, das durch die funktionelle Einheit von vegetativem Nervensystem und endokrinem System gesteuert und reguliert wird, muß sich die Verschiebung von der parasympathischen Follikelphase zur sympathischen Corpus luteum-Phase im gesamten vegetativen System auswirken. Die Verschiebung der vegetativen Reaktionslage erfolgt somit vorzeitig in sympathikotroper Richtung. Betroffen sind vor allem Frauen, deren vegetatives Gleichgewicht insoweit gestört ist, als ihre vegetative Ausgangslage entweder konstitutionell bedingt oder erworbenermaßen bereits in diese Richtung verschoben ist. Hormonale Ovulationshemmer bewirken sodann eine zusätzliche sympathikotrope Verschiebung, wodurch es zu einer pathologischen Spannungserhöhung im sympathischen System kommt. Dadurch wäre die Zunahme der Pupillen- und Lidspaltenweite, des Exophthalmus, sowie die Abnahme der Tränensekretion, der Weite der Blutgefäße, des Augeninnendruckes und der Akkomodation erklärt. Auch der Anstieg des Blutdruckes und Blutzuckers, gesteigerter Appetit, Migräne und die erhöhten Serumwerte von Kalium, Eisen und Kortisol hätten damit eine Erklärung gefunden, die nicht nur das einzelne Symptom, unabhängig von anderen Beobachtungen betrifft, sondern die pathologischen Veränderungen als Folge

des erheblichen Eingriffs in das psycho-vegetative Geschehen der Frau versteht, den die Einnahme von Ovulationshemmern darstellt.

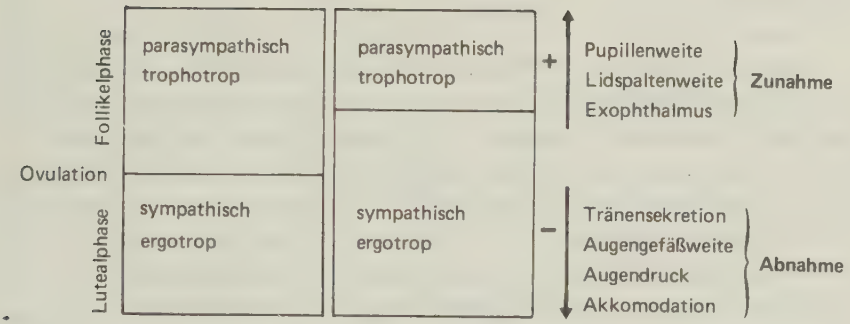


Abb. 1 Folgen der vorzeitigen vegetativen Umschaltung aus der parasympathischen Follikelphase zu der sympathischen Lutealphase. (nach Vorbeck)

Wie kritisch man immer zu diesen, oft widersprüchlichen Beobachtungen über Nebenwirkungen am Auge auch stehen mag, zeichnet sich doch ein gewisser Trend ab. Während Reihenuntersuchungen, wie sie in den Jahren 1966 bis 1969 von verschiedenen Autoren wie FAUST und TYLLER, ANDELMANN, SLUTZKY und JAKOBSON, CONNEL und KELMANN durchgeführt wurden, noch keine positiven Resultate zur Frage eines Zusammenhangs von Augenkomplikationen und Anwendung hormonaler Antikonzeptiva erbrachten, lassen doch die neueren Untersuchungen und die oben zusammengestellten Kasuistiken diesen Zusammenhang immer wahrscheinlicher werden. Die bis jetzt durchgeführten Untersuchungen sind jedenfalls für die Beurteilung des Risikos, das die "Pille" gerade im Hinblick auf

das Auge und seine Funktionen mit sich bringt, noch nicht ausreichend. Weitere systematische Untersuchungen hormonbehandelter Frauen sind deshalb unbedingt notwendig und wünschenswert.

EIGENE VERSUCHE

1. Problemstellung

Wie wir gesehen haben, befassen sich gerade die neueren Untersuchungen mit Funktionsveränderungen wie sie im Zusammenhang mit dem Gebrauch oraler Kontrazeptiva auftreten können. Weitere Veröffentlichungen über die Beeinflussung der Akkomodation (KLEBERGER) und der Readaptation (ARMBRUSTER) sind zur Zeit in Vorbereitung. PFENNIG arbeitete über den Einfluß der Ovulationshemmer auf die Tränensekretion und die Haftschalenverträglichkeit, STENZEL über das Farbsinnverhalten bei Anwendung von Kontrazeptiva.

Wenn man bedenkt, welche praktische Bedeutung gerade dem Verhalten des Visus zukommt, so ist es immerhin erstaunlich, daß bis heute keine diesbezüglichen Untersuchungen vorliegen. Abgesehen von den Mitteilungen über Linsentrübungen bei Kaninchen (LEE) und dem Hinweis von VERBECK über eine Zunahme von Myopie und Astigmatismus bei jungen Frauen, sind in der Fachliteratur bisher keine Veröffentlichungen zu diesem Thema erschienen. Da dieses Problem uns besonders naheliegend erschien, sahen wir uns veranlaßt, der Frage nach einer möglichen Beeinflussung der Sehschärfe durch die Einnahme von Ovulationshemmern nachzugehen und zu folgenden Detailfragen Stellung zu nehmen:

1. Haben die Ovulationshemmer Einfluß auf den Visus und wenn ja, welcher Art ist diese Beeinflussung?
2. Mit welcher Wahrscheinlichkeit muß mit diesbezüglichen Auswirkungen gerechnet werden?

2. Material und Methodik

Die durchaus naheliegende Überlegung, Frauen für unsere Untersuchungen heranzuziehen, die entweder kurz vor der erstmaligen Anwendung von Ovulationshemmern stehen, oder die nach Langzeittherapie die Absicht haben, für einige Zeit auszusetzen bzw. die Medikation völlig abzubrechen, stellt ein kaum lösbares praktisch-technisches Problem dar. Um die für unsere Fragestellung notwendigen Vergleichswerte zu erhalten, gingen wir deshalb so vor, daß wir bei 100 Frauen, die hormonale Antikonzeptiva verwenden, einmal den Visus während der Zeit der Tabletteneinnahme und ein zweites Mal in dem einnahmefreien Intervall bzw. in der Placebophase bestimmten. Die Messungen wurden für linkes und rechtes Auge getrennt vorgenommen, und zwar frühestens nach Einnahme von 3 Tabletten, was bei den meisten der angewandten Präparate dem 9. Zyklustag entspricht. Nach Absetzen der Ovulationshemmer wurde ebenfalls mindestens 3 Tage bis zur zweiten Visusbestimmung gewartet. Auf diese Weise sollte dem Organismus Zeit gegeben werden, sich auf die veränderten Hormonspiegel einzustellen. Bei Brillenträgerinnen wurde der Visus mit Korrektur festgehalten, um Ungenauigkeiten durch Sehfehler möglichst gering zu halten. Um Schwankungen des Visus, wie sie infolge unterschiedlicher funktioneller Belastung auftreten können, weitgehend zu vermeiden, führten wir alle Untersuchungen etwa zur selben Zeit durch.

Unser Kollektiv bestand aus jungen Frauen im Alter zwischen 18 und 35 Jahren, die seit mindestens 6 Monaten, längstens seit 9 Jahren Antikonzeptiva einnahmen und sich freiwillig für unsere Versuche zur Verfügung gestellt hatten.

Die aus Tabelle 1 ersichtlichen Angaben über die verwandten Präparate berücksichtigen nur die zum Zeitpunkt der Messung eingenommenen Kontrazeptiva. Dabei führen die Kombinationspräparate, die die ovulationshemmenden Östrogene 17alpha-Äthinyl-östradiol bzw. seinen 3-Methyläther in einer Dosierung, die zwischen 0,05 und 0,15 mg variiert, enthalten. Der gestagene Anteil beträgt je nach Substanz 0,25 bis 5 mg. Bei den genannten Sequentialpräpa-

raten schwankt die Östrogenkomponente zwischen 0,075 und 0,1 mg, die Gestagendosierung zwischen 1,0 und 2,5 mg.
Die Messungen wurden mittels des Sehzeichenprojektors "Idem-visus" Typ 52534 nach Prof. Dr. Dr. Schober in den Räumlichkeiten der Augen-Poliklinik im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin unter jeweils gleichen Bedingungen durchgeführt. Durch Projektion verschieden großer Optotypen lassen sich die in 1/10 Einheiten abgestuften Visuswerte in Dezimalzahlen angeben. Die Skalenbreite umfaßt Werte von 5 % bis 120 % Sehschärfe (= 0,05-1,2).
Wurden nur drei der vier Zahlen einer Zeile richtig gelesen, so galt diese als "partial richtig" erkannt. Eine oder zwei richtig erkannte Ziffern einer Reihe blieben unberücksichtigt.

Um die Auswertung zu veranschaulichen, wurde ein Vergleichsschema erstellt, in welchem plus jeweils einen besseren, minus einen schlechteren Visus bei Einnahme von Ovulationshemmern symbolisiert. Für gleiche Werte mit/ohne Pille steht das Zeichen Ø.1 Symbol entspricht jeweils einem Unterschied von 10 %, partial unterschiedliche Reaktionen sind durch (-) bzw. (+) gekennzeichnet. Betrug die Differenz der Vergleichswerte 10 % und mehr, so wurden zusätzliche partiale Unterschiede nur noch in Tabelle I gesondert aufgeführt, in der Zusammenfassung (Tabelle II) jedoch nicht mehr berücksichtigt. Da größere Schwankungen ohnehin erfaßt werden, schien uns dieses Vorgehen aus Gründen der Übersichtlichkeit zweckmäßig, da wir hierdurch vermeiden konnten, daß sich das Zahlenmaterial zu stark aufsplittert. Wieviele Fälle von dieser Vereinfachung betroffen waren, gibt die Tabelle II wieder. Es sei darauf hingewiesen, daß es sich bei unserem Schema um ein Vergleichssystem handelt, in welchem die Sehkraft während der 3wöchigen Einnahmezeit von Steroidhormonen, der des einnahmefreien Intervalls gegenübergestellt wird.

Name	Alter	Präparat	Einnahme-zeit	re. Auge mit Pille	ohne Pille	Visus-veränd.	li. Auge mit Pille	ohne Pille	Visus-veränd.
1. B.J.	35 J.	Neogynon	6 J.	0,7	0,6 p	+ (+)	0,4 p	0,7 p	---
2. Z.E.	23 J.	Eugynon 21	4 J.	0,7 p	0,5 p	+ +	0,7 p	0,6 p	+
3. F.R.	22 J.	Neogynon 21	3 J.	0,8 p	0,8	(-)	0,8 p	0,8 p	Ø
4. D.J.	27 J.	Ortho-Novum	6 J.	0,8	1	--	0,8	0,9	-
5. Sch.R.	18 J.	Ovanon	2 J.	0,9 p	0,8	(+)	0,9 p	0,9	(-)
6. St.M.	22 J.	Neogynon 21	6 J.	0,8 p	0,7	(+)	0,7	0,7 p	(+)
7. G.U.	29 J.	Neogynon 21	5 J.	0,8 p	0,8 p	Ø	0,8	0,8	Ø
8. Z.S.	29 J.	Ortho-Novum	4 J.	0,9 p	1 p	-	0,9 p	1 p	-
9. H.P.	25 J.	Noracyclin	4 J.	1,2 p	1	+ (+)	1	1	Ø
10. Sch.D.	26 J.	Ortho-Novum	4 J.	0,6	0,7	-	0,7	0,7 p	(+)
11. M.Ch.	23 J.	Ovanon	4 J.	0,9 p	0,8 p	+	0,3 p	0,4	- (-)
12. St.M.	25 J.	Sequila	3 J.	1,2 p	1,2 p	Ø	1	1,2	--
13. O.K.	23 J.	Neogynon	4 J.	1,2	0,9	+++	1,2	1,2 p	(+)
14. H.M.	22 J.	Neogynon	3 J.	0,7	0,6	+	0,8 p	0,9 p	-
15. Sch.R.	26 J.	Microgynon	6 J.	0,8	0,8 p	(+)	0,7 p	0,8 p	-
16. Sch.B.	28 J.	Ortho-Novum	7 J.	1	0,8 p	++ (+)	0,9 p	0,8 p	-
17. F.R.	21 J.	Oraconal	3 J.	0,9 p	0,9	(-)	0,9 p	0,9 p	Ø
18. B.P.	23 J.	Microgynon 21	1 J.	1,0	1,0	Ø	0,8 p	1	-- (-)
19. F.B.	23 J.	Microgynon 21	2 J.	1,2	1,2	Ø	1,2	1,2	Ø
20. H.K.	22 J.	Etalonatin 21	5 J.	0,8 p	0,9 p	-	0,4 p	0,6	-- (-)
21. A.H.	26 J.	Neogynon	2 J.	0,6	0,8 p	-(-)	0,6	0,8	--
22. T.W.	21 J.	Ortho-Novum	2 J.	1,2	1,2 p	(+)	1,2 p	1,2	(-)
23. T.S.	22 J.	Ortho-Novum	3 J.	1,0	1,0 p	(+)	1,2 p	1,2	(-)
24. B.S.	22 J.	Yermonil 28	4 J.	0,5	0,6 p	(-)	1,0 p	0,7 p	+++

Name	Alter	Präparat	Einnahme-zeit	re. Auge mit Pille	re. Auge ohne Pille	Visus-veränd.	li. Auge mit Pille	li. Auge ohne Pille	Visus-veränd.
25. S.J.	20 J.	Ovoresta	5 J.	0,9 p	0,9 p	Ø	0,9 p	0,9	(-)
26. G.D.	21 J.	Tri-Ervonum	2 J.	1,2 p	1,2 p	Ø	1,2 p	1,0	+ (+)
27. P.R.	24 J.	Neogynon 21	4 J.	1,2	1,2 p	(+)	1,2	1,2	Ø
28. W.N.	24 J.	Sequilar	5 J.	0,5 p	0,6	- (-)	0,5 p	0,5 p	Ø
29. B.C.	23 J.	Neogynon	4 J.	1,2 p	1,2 p	Ø	0,5 p	0,5	(-)
30. L.K.	24 J.	Stederil-d	4 J.	1,0	1,2	--	1,2	1,2 p	(+)
31. D.R.	24 J.	Ortho-Novum 1-50	5 J.	0,8 p	0,7	(+)	0,9 p	0,8	(+)
32. H.H.	24 J.	Neogynon	6 J.	0,4	0,4 p	(+)	0,4 p	0,4 p	Ø
33. Sch.J.	29 J.	Lyndiol	4 J.	1,2	1,2	Ø	1,2	1,2	Ø
34. O.E.	23 J.	Microgynon	5 J.	0,9 p	1,0	- (-)	1,2 p	1,2	(-)
35. A.U.	24 J.	Neogynon	4 J.	0,6	0,6	Ø	0,6	0,6	Ø
36. M.H.	27 J.	Neogynon	3 J.	0,3	0,3	Ø	0,4 p	0,4 p	Ø
37. K.H.	25 J.	Lyndiol	3 J.	1,0 p	1,2 p	--	1,0 p	1,2 p	--
38. K.E.	36 J.	Neogynon	6 J.	1,2	1,2	Ø	0,2 p	0,2 p	Ø
39. D.S.	26 J.	Ovanon	4 J.	1,2 p	1,2 p	Ø	1,2 p	1.	+ (+)
40. S.W.	29 J.	Neogynon	4 J.	0,05	0,05	Ø	0,7	0,9 p	- (-)
41. G.E.	23 J.	Ovanon	2 J.	1,2	1,2	Ø	1,2 p	1,2	(-)
42. H.M.	32 J.	Anacyclin	5 J.	1,2	1,2	Ø	0,6 p	0,6	(-)
43. Sch.C.	22 J.	Ovanon	4 J.	0,8	0,8	Ø	0,8	0,8 p	(+)
44. N.R.	23 J.	Etalontin	3 J.	0,8	0,9 p	(-)	0,8	0,8	Ø
45. S.G.	22 J.	Lyndiol	2 J.	0,8	0,9 p	(-)	1,0	1,0	Ø
46. E.G.	22 J.	Ovanon	4 J.	0,8	0,8	Ø	0,9 p	1 p	-
47. T.M.	22 J.	Neogynon	4 J.	0,8 p	0,9 p	-	1,0 p	1,0 p	Ø
48. M.R.	22 J.	Lyndiol	4 J.	1,0 p	1,0	(-)	1,2 p	1,0	+ (+)

Name	Alter	Präparat	Einnahme-zeit	re. Auge mit Pille	ohne Pille	Visus-veränd.	li. Auge mit Pille	ohne Pille	Visus-veränd.
49. R.H.	22 J.	Neogynon	5 J.	1,2	1,2 p	(+)	1,2	1,2 p	(+)
50. Sch.A.	22 J.	Ortho-Novum 1/80	3 J.	1,2	1,2	Ø	1,2	1,2	Ø
51. R.A.	25 J.	Ovanon	4 J.	1,2	1,2 p	(+)	1,2 p	1,2 p	Ø
52. O.M.	26 J.	PlanQvin	6 J.	1,2 p	1,2	(-)	0,7	0,8 p	(-)
53. J.I.	28 J.	Neogynon	9 J.	0,4 p	0,7	--- (-)	1,2 p	1,2 p	Ø
54. K.R.	22 J.	Microgynon	4 J.	1,2	1,2	Ø	1,2	1,2	Ø
55. W.H.	27 J.	Neogynon	8 J.	0,5	0,7	--	0,7	0,7	Ø
56. W.R.	21 J.	Stederil-d	1 J.	0,7 p	0,7 p	Ø	1,0 p	1,0	(-)
57. R.D.	18 J.	Sequila	2 J.	0,8	0,8 p	(+)	0,2 p	0,2	(-)
58. T.H.	22 J.	Ortho-Novum 2 mg	5 J.	1,0	1,0 p	(+)	1,2	0,9 p	+++ (+)
59. R.W.	26 J.	SHB-Schering	6 J.	1,2	1,2	Ø	1,0	1,2	--
60. L.Ch.	24 J.	Kombiquenz	2 J.	0,8 p	1,0	-- (-)	0,2 p	0,2	(-)
61. E.U.	29 J.	Lyndiol	4 J.	0,7 p	0,8 p	-	1,0	1,2 p	- (-)
62. F.A.	28 J.	Eugynon	1 J.	1,2	1,2	Ø	1,0	1,2	--
63. B.G.	27 J.	Microgynon	5 J.	0,6 p	0,4	+ (+)	0,8 p	0,8 p	Ø
64. M.G.	27 J.	Eugynon 21	7 J.	1,2 p	1,2 p	Ø	0,8 p	0,8 p	Ø
65. P.Ch.	26 J.	Neogynon 21	7 J.	1,0	1,0	Ø	1,0 p	1,0	(-)
66. H.E.-M.	25 J.	Lyndiol	5 J.	1,0 p	1,2 p	--	1,2	1,2 p	(+)
67. L.G.	22 J.	Neogynon	4 J.	1,0	1,2	--	1,2	1,2 p	(+)
68. T.E.	24 J.	Oraconal	3 J.	0,8 p	0,7 p	+	0,6	0,7 p	(-)
69. H.C.	24 J.	Sequilar	4 J.	0,9	0,9 p	(+)	1,0 p	1,0	(-)
70. H.I.	24 J.	Microgynon	3 J.	1,2	1,2	Ø	1,2 p	1,2	(-)
71. M.G.	25 J.	Neogynon 21	5 J.	1,2	1,2 p	(+)	1,2	1,2 p	(+)
72. D.M.	33 J.	Neogynon 21	2 J.	1,0	1,0 p	(+)	1,2 p	1,2 p	Ø

Name	Alter	Präparat	Einnahme-zeit	re. Auge mit Pille	ohne Pille	Visus-veränd.	li. Auge mit Pille	ohne Pille	Visus-veränd.
73. T.H.	28 J.	Stederil-d	4 J.	0,7	0,7	Ø	0,5 p	0,4	(+)
74. B.J.	25 J.	Stederil-d	5 J.	1,0 p	1,0	(-)	1,0 p	1,0 p	Ø
75. H.E.	23 J.	Lyndiol	4 J.	0,8 p	0,9 p	-	0,6 p	0,7 p	-
76. B.J.	22 J.	Ortho-Novum 1/50	3 J.	0,8	0,9 p	(-)	0,8	0,8	Ø
77. K.Ch.	20 J.	Microgynon	4 J.	1,2	1,2	Ø	1,0 p	1,0 p	Ø
78. R.G.	21 J.	Eugynon 21	4 J.	1,2 p	1,2	(-)	1,2 p	1,2	(-)
79. G.B.	26 J.	Neogynon	8 J.	0,7	0,5	++	0,7	0,8 p	(-)
80. F.Ch.	24 J.	Etalontin	6 J.	1,2 p	1,2 p	Ø	1,0	1,0 p	(+)
81. F.Ch.	24 J.	Microgynon	4 J.	0,8 p	1,0	-- (-)	1,2 p	1,2 p	Ø
82. St.J.	26 J.	Ortho-Novum 1/50	4 J.	0,8 p	1,0 p	--	0,8	0,8 p	(+)
83. W.Ch.	25 J.	Ovanon	3 J.	1,2 p	1,2 p	Ø	1,2 p	1,2 p	Ø
84. B.Ch.	24 J.	Ovanon	4 J.	1,2	1	++	1,2 p	1,2	(-)
85. K.M.	23 J.	Eugynon 21	5 J.	1,0	1,2	--	1,2 p	1,2 p	Ø
86. M.M.	25 J.	Noracyclin 22	2 J.	0,8	0,9	-	0,6 p	0,8 p	--
87. Sch.R.	22 J.	Lyndiol	8 Mt.	1,2	1,2	Ø	1,2 p	1,2	(-)
88. T.D.	24 J.	Ovanon	6 Mt.	0,8	0,8	Ø	0,8 p	0,9 p	-
89. H.G.	29 J.	Ovanon	4 J.	0,3	0,4 p	(-)	0,4 p	0,5	-(-)
90. G.M.	31	Planovin	2 J.	1,2	1,2	Ø	0,8	1,2 p	---(-)
91. D.R.	26 J.	Ortho-Novum 1/50	1 J.	0,9 p	1,2 p	---	1,0 p	1,2 p	--
92. Sch.J.	32 J.	Neogynon	1 J.	1,0	1,2 p	- (-)	1,0 p	1,2	-- (-)
93. P.B.	25 J.	Oraconal	3 J.	1,2	1,2 p	(+)	0,9 p	1,2 p	---
94. Ü.G.	26 J.	Oraconal	5 J.	0,3 p	0,3 p	Ø	1,2 p	1,2 p	Ø
95. M.J.	25 J.	Eugynon 21	8 J.	0,5 p	0,7 p	--	0,6 p	0,6	(-)

Name	Alter	Präparat	Einnahme-zeit	re. Auge mit Pille	ohne Pille	Visus-veränd.	li. Auge mit Pille	ohne Pille	Visus-veränd.
96. B.Ch.	23 J.	Ortho-Novum 1/80	4 J.	0,8	1	--	1,2 p	1,2	(-)
97. W.B.	25 J.	Lyndiol	5 J.	1,2	1,2	Ø	1,2	1,2	Ø
98. F.J.	20 J.	Neogynon 28	2 J.	1,0	1,2 p	- (-)	0,9 p	1,0 p	-
99. M.J.	22 J.	Microgynon	2 J.	0,8	0,9 p	(-)	1,2	1	++
100. J.H.	26 J.	Neogynon	8 J.	0,8	0,8 p	(+)	1,2 p	1,2 p	Ø

III. Ergebnisse und Diskussion

Aus Tabelle I sind die, für rechtes und linkes Auge getrennt bestimmten Meßwerte mit und ohne Pille, ferner das Verhältnis beider Werte zueinander zu entnehmen.

In Tabelle II sind die Ergebnisse unserer Messungen für linkes und rechtes Auge getrennt, sowie für beide Augen, wiedergegeben. Die Gesamtzahl von Visusverbesserungen bzw. -verschlechterungen und die Anzahl jener Augen ist ersichtlich, deren Sehkraft sich mit/ohne Kontrazeptiva gleich verhielt.

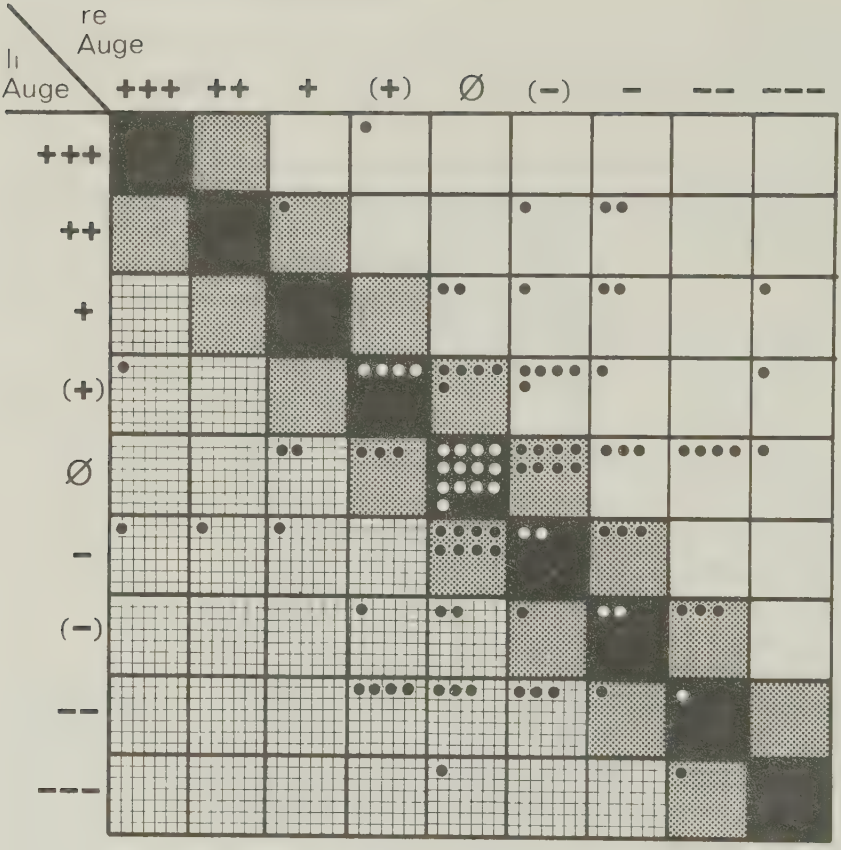
Die in Klammern gesetzten Zahlen zeigen die Anzahl der Fälle an, bei welchen es zusätzlich zu einer partial unterschiedlichen Reaktion gekommen war.

Die Kontingenztafel I stellt die Reaktionen beider Augen auf Ovulationshemmer einander gegenüber. Jeder Punkt ist dem Verhalten des rechten und linken Auges einer Probandin zugeordnet. Wie aus der Tafel zu ersehen ist, reagierten bei 22 von 100 untersuchten Frauen beide Augen genau gleich (schwarze Felder), bei 33 Probandinnen ungefähr gleich (Punktraster). In 25 Fällen reagierte das rechte Auge (weiße Felder) und 20mal (Kreuzraster) das linke Auge jeweils weniger negativ auf Kontrazeptiva als das kontralaterale Auge. Statistische Berechnungen, unter Zugrundelegung des Zeichentestes, ließen aufgrund dieser Verteilungsverhältnisse keine unterschiedlich starke Reaktion rechter und linker Augen erkennen ($2\alpha > 10\ \%$). Bei diesen Berechnungen waren einmal nur die Augen als Ø-Werte eingesetzt worden, die sich genau gleich verhielten, in einem zweiten Ansatz wurden zu diesen noch jene hinzugezählt, die gering unterschiedlich auf Ovulationshemmer reagiert hatten. Aufgrund dieser Ergebnisse halten wir es für durchaus gerechtfertigt, der folgenden Diskussion 200 Augenbefunde zugrunde zu legen.

Aus Tabelle IV ist die Anzahl jener Augen zu entnehmen, deren Sehkraft sich während der Einnahmezeit verbessert bzw. verschlechtert hatte, ohne genauer zu differenzieren, ferner die Zahl der Augen, die keine unterschiedliche Reaktion zeigten. 1/3 der Augen verhielt sich danach mit/ohne Ovulationshemmer ge-

	Verbesserung					Verschlechterung			
	30 %	20 %	10 %	partial		partial	10 %	20 %	30 %
Augen	+++	++	+	(+)	Ø	(–)	–	––	–––
rechts	1	4 (1)	6 (3)	17	34	14	10 (5)	12 (2)	2 (1)
links	2 (1)	1	4 (3)	13	32	21	14 (4)	10 (3)	3 (1)
beide	3 (1)	5 (1)	10 (6)	30	66	35	24 (9)	22 (5)	5 (2)
n	48				66	86			

Tab. II Anzahl der jeweiligen Visusveränderungen unter Ovulationshemmern (gemessen an 200 Augen). Die in ( ) gesetzten Zahlen geben die Anzahl der Fälle mit zusätzlich partialen Unterschieden wieder.



Auge	li = re	li ≃ re	li = re + li ≃ re	li besser re	re besser li
n	22	33	55	20	25

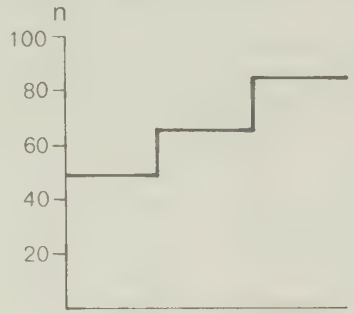
Kontingenztafel I

Tab. IV :

Reaktion des Visus auf Ovulationshemmer
mit Berücksichtigung partialer Unterschiede
(gemessen an 200 Augen)

Auge	+	Ø	
rechts	n = 28	n = 34	n = 38
links	n = 20	n = 32	n = 48
beide	n = 48	n = 66	n = 86

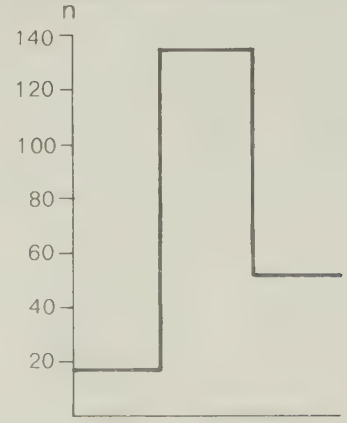
+ = Verbesserung unter Ovulationshemmern
– = Verschlechterung unter Ovulationshemmern
Ø = kein Unterschied mit/ohne OH



Tab. V :

Veränderungen des Visus unter OH
um mehr als 10 %. (200 Augen)

Auge	+	Ø	-
rechts	11	65	24
links	7	66	27
beide	18	131	51



nau gleich, während 86 Augen bei Einnahme schlechter, 48 hingegen besser sahen.

Da jede Visusbestimmung vielen subjektiven Faktoren unterworfen ist und partiale Schwankungen auch physiologischerweise vorkommen, wurde gering unterschiedliches Verhalten in Tabelle V nicht mehr als Veränderung gewertet und den Ø-Werten zugeordnet. Unter diesen Bedingungen reagierten etwa 2/3 (65,5 %) aller Augen nicht auf Ovulationshemmer; bei 51 verschlechterte sich das Sehvermögen, bei 18 trat eine Verbesserung ein. Wie aus dieser Gegenüberstellung zu entnehmen ist, war es dort, wo sich die Sehschärfe unter dem Einfluß der Hormone veränderte, überwiegend zu einer Verschlechterung gekommen. Ob es sich dabei um Zufallsbefunde handeln könnte, oder ob den Ergebnissen eine hinreichende Aussagekraft zukommt, wurde statistisch überprüft.

Entsprechende Berechnungen, die wir dem Direktor des Institutes für Medizinische Statistik und Dokumentation der Freien Universität Berlin, Herrn Prof. Dr. Dr. Fuchs verdanken, ergaben unter Zugrundelegung des Zeichentestes, daß die Wahrscheinlichkeit, daß diese Ergebnisse zufällig zustande kamen, im ersten Fall (Tabelle IV)weniger als 1 %, im zweiten Fall (Tabelle V) sogar weniger als 0,1 % beträgt.

Dies bedeutet, daß bei Frauen, die orale Kontrazeptiva benützen, einerseits damit gerechnet werden kann, daß sich möglicherweise Veränderungen der Sehschärfe einstellen und zweitens, daß diese überwiegend in einer Herabsetzung der Visus bestehen.

73,8 % der von uns registrierten Verschlechterungen waren von so geringem Ausmaß, d. h. 10 % und weniger, daß sie der subjektiven Wahrnehmung entgehen und ohne große Relevanz für das Alltagsleben sind. 22 von 200 Augen sahen während der Einnahme 20 % und 5 sogar 30 % schlechter als im pillenfreien Intervall. Diese Differenzen sind im alltäglichen Leben, vor allem im Berufsleben, von Bedeutung. Von den 5 Fällen einer Verschlechterung um 30 % traten diese bei 5 verschiedenen Probandinnen auf. Bei 4 dieser Frauen waren an dem kontralateralen Auge keine oder nur geringe Schwankungen, in einem Fall jedoch eine Herabsetzung des Visus um 20 % festgestellt worden.

Von einer Sehverschlechterung um 20 % und mehr waren gemäß un-

seren Untersuchungen 13,5 % aller Augen betroffen. Bezieht man auch die Veränderungen von 10 % in die Aussage mit ein, so ist bei ca. 1/4 aller Augen mit einer herabgesetzten Sehkraft zu rechnen.

Nun vermitteln diese statistischen Angaben, ihrem Wesen gemäß, nur einen Hinweis auf die Wahrscheinlichkeit möglicher Auswirkungen, mit der der praktizierende Arzt bei der Verordnung oraler Kontrazeptiva zu rechnen hat. Für die praktische Medizin sind jedoch besonders solche Einzelfälle, deren statistische Bedeutung nur gering ist, von Wichtigkeit, da gerade sie diagnostiziert werden müssen. Wie wir zeigen konnten, war bei nur 2,5 % des Untersuchungsgutes die massive Verschlechterung von 30 % aufgetreten und nur bei einer von 100 Versuchspersonen war es zu einer starken Verschlechterung an beiden Augen gekommen. Wie aus der Kontingenztafel zu entnehmen ist, traten bei einzelnen Probandinnen nicht immer nur graduell unterschiedliche, sondern scheinbar auch qualitativ gegensätzliche Reaktionen an linkem und rechtem Auge auf. Die kritische Durchsicht zeigt jedoch, daß die scheinbar gegensinnigen Reaktionen, mit Ausnahme von 5 Fällen, bei mindestens einem Auge im Bereich der partialen Schwankungsbreite liegen, so daß von keiner gegensätzlichen Reaktion beider Augen gesprochen werden kann. Die Analyse der zur Zeit der Messungen eingenommenen Handelspräparate ergab, daß Kombinationspräparate etwa 6mal häufiger angewandt wurden, als Präparate der Sequentialtherapie. Dabei führen die Kombinationspräparate Neogynon (16), Microgynon (10) und Eugynon (6); Ortho-Novum in den verschiedenen handelsüblichen Dosierungen wurden 13mal, Lyndiol 9mal angewandt. Weitere Kombinationspräparate wie Sequila (4), Stederil (4), Etalontin, Planovin und Anacyclin wurden seltener benutzt. Sequentialpräparate wurden insgesamt nur 17mal angegeben. Davon 11mal Ovanon und 5mal Oraconal. Es wäre nun durchaus naheliegend und interessant, die Reaktionen der Augen unter den verschiedenen Präparaten und Methoden zu vergleichen. Für eine solche Untersuchung ist jedoch ein größeres Kollektiv als das unsere notwendig.

Die Abbildung II vermittelt als graphische Darstellung die

Abb. 2 : Prozentuale Verteilung der an 200 Augen aufgetretenen Visusveränderungen während der Einnahmezeit von OH

die prozentualen Anteile jener Auswirkungen auf den Visus, wie sie an den 200 von uns untersuchten Augen aufgetreten waren. Aus dem Histogramm geht noch einmal besonders deutlich die Tatsache hervor, daß bei einem Drittel des Untersuchungsgutes überhaupt keine Beeinflussung der Sehschärfe bei Anwendung von hormonalen Kontrazeptiva stattgefunden hatte und sich sogar bei 9 % der Augen während der Einnahme das Sehvermögen um 10 % und mehr verbesserte.

Jede Arbeit, die sich mit dem Verhalten des Visus befaßt, ist zwangsläufig dadurch belastet, daß das Sehvermögen einer Reihe nicht meßbarer Parameter unterliegt, die durch keine Methodik vollständig eliminiert werden können. Um unter diesen Grundbedingungen dennoch hinreichend exakte Ergebnisse zu erzielen, war uns daran gelegen, alle Messungen unter gleichen technischen Bedingungen vorzunehmen. Bei der Durchführung der Visusbestimmungen wurde deshalb stets mit dem gleichen Gerät und unter den selben Beleuchtungsverhältnissen gearbeitet. Schwankungen des Sehvermögens, wie sie nach unterschiedlich starker Beanspruchung auftreten, sollten dadurch weitgehend ausgeschlossen werden, daß alle Messungen etwa zur selben Tageszeit stattfanden.

Auf Grundlage der nach unsere Methodik gewonnenen Ergebnissen läßt sich nicht mit absoluter Sicherheit beurteilen, ob es gerechtfertigt ist, anhand der Visusveränderungen, wie sie innerhalbso kurzer Zeit, entsprechend den verschiedenen Phasen der Hormontherapie auftraten, auf eine allgemeine Herabsetzung der Sehkraft bei Langzeitanwendung von Ovulationshemmern zu schließen. Immerhin sprechen unsere Untersuchungsergebnisse dafür, daß bei Gebrauch von hormonalen Antikonzeptiva auch mit einer Verschlechterung des Sehvermögens gerechnet werden kann.

Wenn man bedenkt, daß heute in Deutschland jede 3. Frau die "Pille" einnimmt und Frauen in immer größerem Ausmaß aktiv am Straßenverkehr teilnehmen, dann wird die Relevanz dieser Untersuchung besonders aus verkehrsmedizinischer Sicht deutlich. Voraussetzung für den Erwerb einer Fahrerlaubnis ist nach den gesetzlichen Bestimmungen eine bestimmte Sehleistung. Wie sich

zeigte, sind jedoch bei manchen Frauen unter Anwendung antikonzeptioneller Mittel starke Schwankungen der Sehschärfe möglich, so daß an dem Aussagewert einmaliger Sehtests besonders bei Grenzwerten gezweifelt werden muß und negative Konsequenzen sowohl bei der Erlangung der Fahrerlaubnis als auch hinsichtlich der Sicherheit im Straßenverkehr nicht ausgeschlossen werden können. Aus ophthalmologisch verkehrsmedizinischer Sicht sind deshalb orale Kontrazeptiva nicht als völlig unbedenklich anzusehen. Diese Meinung teilt auch O. NEUBAUER, der aufgrund seiner Untersuchungen über Farbsinnstörungen bei längerer Anwendung von Ovulationshemmern unter bestimmten Bedingungen Konsequenzen für die Erlangung des Führerscheines sieht.

Entsprechend negativ können sich Kontrazeptiva auch bei Frauen auswirken, die im Rahmen ihrer beruflichen Tätigkeit auf die sichere Funktion ihrer Augen angewiesen sind. Dabei müssen die Veränderungen der Sehkraft nicht notwendigerweise bewußt erlebt werden. Nur zwei unserer Probandinnen hatten Unterschiede bezüglich ihres Sehvermögens selbst festgestellt und diese mit der Einnahme der Pille in Zusammenhang gebracht. VARGA betonte ausdrücklich, daß keine der Patientinnen, die bei ihren "Untersuchungen über Auswirkungen von Ovulationshemmern am Auge" Gesichtsfeldausfälle oder eine Abnahme der Flimmerverschmelzungsfrequenz aufwiesen, von sich aus über Sehstörungen geklagt hatten, selbst dann nicht, als gezielt und mehrmals gefragt worden war. Bei der Befragung nach freiwilliger Teilnahme an unseren Versuchen überraschte jedoch immer wieder, welch großes Interesse die befragten Frauen der Thematik unserer Arbeit entgegenbrachten.

Aufgrund der eigenen Resultate und den immer häufiger erscheinenden Mitteilungen über okulare Komplikationen, halten wir die Empfehlung für begründet, eine ophthalmologische Untersuchung und Überwachung in die von der Bundesärztekammer herausgegebenen "Leitsätze zur Verordnung oraler Ovulationshemmer" aufzunehmen. Untersuchungen der Augen sind auch in jenen Fällen zu empfehlen, in denen nicht ausdrücklich über Sehstörungen geklagt wird. Auch wenn eine okulare Gefährdung nicht sehr groß

ist, so besteht sie doch und muß in Betracht gezogen werden. Die morphologische und funktionelle Überwachung der Augen könnte sicher dazu beitragen, irreversiblen Sehstörungen vaskulärer Art vorzubeugen und funktionelle Beeinträchtigungen des Sehapparates aufzudecken. Obwohl nach dem heutigen Stand unseres Wissens okulare Zwischenfälle und Funktionsstörungen nach Verabreichung von Antikonzeptiva nicht mehr ausgeschlossen werden können, sind jedoch weder ihre Art noch ihre Anzahl signifikant genug, um eine Gefahr daraus abzuleiten, die ihre Anwendung in Frage stellen oder gar verbieten würde.

C. ZUSAMMENFASSUNG

Seitdem es PINKUS 1956 erstmalig gelungen war, antikonzeptionellen Schutz mit Hilfe oral wirksamer Steroidhormone zu erreichen, sind hormonale Verhütungsmittel vielfach weiter entwickelt und wie kaum ein anderes Pharmakon Gegenstand zahlreicher Untersuchungen geworden. Wie sich herausstellte, beruht der antikonzeptionelle Effekt nicht nur auf einer Hemmung der Ovulation, sondern Veränderungen des Zervixschleims, der Tubenmotilität, der Uterusschleimhaut und der Empfindlichkeit des Ovars gegenüber Gonadotropinen spielen ebenfalls eine Rolle.

Wie kaum ein anderes Therapeutukum wurde die"Pille"auch auf Nebenwirkungen geprüft. In der Ophthalmologie sind dabei vor allem vaskuläre Komplikationen wie Praethrombose und komplette bzw. inkomplette Zentralvenenthrombosen, neurovaskuläre Nebenwirkungen (Neuritis n. optici, Papillitis) und funktionelle Störungen, wie die Abnahme der Akkomodationsbreite, Tränensekretion, Dunkeladaptation u.a.m., bekannt geworden. Durch die große praktische Bedeutung, die dem Verhalten der Sehschärfe zukommt, sahen wir uns veranlaßt, der Frage einer möglichen Beeinflussung des Visus durch Anwendung hormonaler Kontrazeptiva nachzugehen.

Die für unsere Fragestellung notwendigen Vergleichswerte erhielten wir dadurch, daß wir bei 100 Frauen, die orale Ovulationshemmer verwenden, einmal die Sehschärfe während der Zeit der Tabletteneinnahme und ein 2. Mal in dem einnahmefreien Intervall zwischen zwei Monatspackungen bestimmten, und zwar frühestens nach Einnahme von 3 "Pillen" bzw. am 4. Tag nach Absetzen der Hormone. Die Messungen wurden mittels des Sehzeichenprojektors "IDEMVISUS" nach Prof. Dr. Dr. SCHOBER unter jeweils identischen Bedingungen vorgenommen. Anhand eines Vergleichsschemas wurde unterschiedliches Verhalten während den beiden Phasen der Hormontherapie quantitativ und qualitativ erfaßt und statistisch überprüft.

2/3 der 200 von uns untersuchten Augen zeigten bei beiden Messungen keine oder nur "partial" unterschiedliche Reaktionen. Bei ca. 25 % verschlechterte sich das Sehvermögen um 10 % und mehr, bei 9 % trat unter dem Einfluß der Kontrazeptiva eine Verbesserung ein. 11 % aller Augen sahen während der Einnahmezeit der Steroide jedoch um 20 %, 2,5 % sogar um 30 % schlechter.

Wie aus diesen Ergebnissen hervorgeht, kann es bei Medikation mit Ovulationshemmern zu Schwankungen des Visus kommen. In der Mehrzahl der Fälle sind diese nur geringgradig und daher ohne praktische Bedeutung; in Einzelfällen jedoch können sich schwerwiegendere negative Folgen ergeben.

D. LITERATURVERZEICHNIS

ANDELMANN, M. B.: Zit. nach FOLLMANN

ARBENZ, J. P.: Zit. nach HOLLWICH

ARMBRÜSTER: mündl. Mitteilung

BICKENBACH, W. E.: Hemmung der Follikelreifung durch Progesteron bei der Frau Zbl. Gynäk. 68 (1944), 153

BOWMAN, R.: Zit. nach HALLER

CARROL, J. D./ ELLEN, C./ GRANT, G.: Die Wirkung von oralen Antikonzeptiva auf die Blutgefäße und Migräne Klin. Mbl. Augenheilk. 163 (1973) 212

CHIZEK, D. J.: Zit. nach CORZELLE

CHRISTIE: Zit. nach HALLER

CLAUBERG, G.: Zit. nach PSYREMBEL, 'Praktische Gynäkologie'

COGAN, D. G.: Do Oral Contraceptives have Neurophthalmic Complications Arch. Ophthal. Chicago

CONNEL, E. G./ KELMAN, C. D.: Ophthalmological Findings with Oral Contraceptives Obstet. Gynec. 31 (1968), 356

CORCELLE, L.: "Auge und Pille" Klin. Mbl. Augenheilk. 60 (1972), 235 Klin. Mbl. Augenheilk. 163 (1973), 204

DAVIDSON: Zit. nach FOLLMANN

ERB, H./ KELLER, M.: Klinische und experimentelle Erfahrungen mit hormonalen Ovulationshemmern Gynec. (Basel) 158 (1964), 1

ERB, H.: Wirkung niedrig dosierter Progestagene auf die Tubenmotilität der menschlichen Tube. Geburtsh. u. Frauenheilk. 29 (1969), 255

FAUST, J. M./
TYLER, E. T.: Ophthalmologic Findings in Patients using Oral Contraception
Fert. steril. 17 (1966), 1

FEARNLEY: Zit. nach VARGA

FLYNN, M. A.
ESTERLY, D. B.: Ocular Manifestations after Enovid
Amer. J. Ophthal. 61 (1966), 907

FOLLMANN, P./
MUSCI, G./
VARGA, K.: Funktionelle Störungen des Sehnerven bei Anwendung oraler Antikonzeptiva
Klin. Mbl. Augenheilk. 162 (1973), 630

FOLLMANN: Zit. nach VARGA

GÖSSELE, J./
TIBURTIUS, H.: Gesichtsfeld und Dunkelfeldadaptation nach Verabreichung von Kontrazeptiva
Klin. Mbl. Augenheilk. 163 (1963)

GOLDZIEHER: Zit. nach HALLER

GOREN, S. B.: Retinal Edema secondary to Oral Contraceptives
Am. J. Ophthal. 64 (1967), 447

GRANT, E. G.: Zit. nach NEUBAUER

GREENBLATT, R. B.: One-Pill-a-month contraceptiv
Fert. and Steril. 18 (1967), 207

HABERLAND, L.: Über hormonale Sterilisierung des weiblichen Tierkörpers
Med. Wschr. 68 (1921), 1577

HALLER, F.: Ovulationshemmung durch Hormone,
3. Aufl., Thieme-Verlag,
Stuttgart 1971

HALLER, J.: Beeinflussung der Ovulation durch Gestagene.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 22 (1962), 211

HÖPPING, W./
WESSING, A.: Neuritis n. optici beiderseits und Verschluß der Arteria macularis sup. bei einer 24jährigen Frau
Klin. Mbl. Augenheilk. 154 (1969), 847

HOFFMANN, F./
ECKERT, J./
KAYSER, W.:
Über die Wirkung des Lynestrenols auf die Follikelreifung und die Ovulation der Frau bei der intraovariellen Applikation
Geburtsh. u. Frauenheilk. 29 (1969), 242

HOLLWICH, F.:
VERBECK, B.:
Nebenwirkungen der Ovulationshemmer am Auge
Dtsch. med. Wschr. 95 (1969), 1961

HOLLWICH, F.:
JÜNEMANN, G./
VERBECK, G.:
Über Nebenwirkungen der Ovulationshemmer am Netzhautnervensystem und am Sehnerven
Klin. Mbl. Augenheilk. 154 (1969), 830

INMAN, W. H. W.:
Zit. nach HALLER

INTRE Mc., N.M.:
Zit. nach VARGA

JORDAN, W. M.:
Zit. nach VARGA

KLEBERGER:
mündl. Mitteilung

KLOSS, W.:
Zit. nach HOLLWICH

KULVIN:
Zit. nach VARGA

LARRANGA, A. E.:
Zit. nach HALLER

LEE, P/
DONAVAN, R. H.:
Effects of Norethinodrel with Mestranol on the rabbit eye
Arch. Ophthal. 81 (1969), 89

LÜBKE, F.:
Beeinflussung des Zervixfaktors und der Penetrationsteste durch niedrig dosierte Gestagen-Dauerapplikation
Geburtsh. u. Frauenheilk. 29 (1968), 83

MARRÉ:
Zit. nach O. NEUBAUER

MASSENBACH, von W.:
Über die unzweckmäßige Anwendung von Corpus-luteum Hormonen
Dtsch. med. Wschr. 67 (1941), 519

MARTINEZ-MANANTOU, J.:
Zit. nach HALLER

MATSUMOTO, S./
ITO, T./
INQUE, S.:
Untersuchungen der ovulationshemmenden Wirkung von 19-Nor-Steroiden an laparatomierten Patientinnen
Geburtsh. u. Frauenheilk. 20 (1960), 250

MEARS, E./
GRANT, C. G.: Anovular as an oral contraceptiv
Brit. med. J. II (1962), 75

NEUBAUER, H.: Netzhautdurchblutungsstörungen
unter Ovulationshemmern.
Klin. Mbl. Augenheilk. 154
(1969), 838

NEUBAUER, H.: Zentralvenenthrombose unter Ovu-
lationshemmern?
Klin. Mbl. Augenheilk. 154
(1970), 257

NEUBAUER, O.: Farbsinnstörungen bei längerer
Verwendung von Ovulationshemmern
Klin. Mbl. Augenheilk. 162
(1973), 803

OBAL, A.: Therapeutische Verwendung von
Depot-Follikelhormonpräparaten
(Cyren A, Depot Oestonen) bei
glaukomdisponierten Patienten
Klin. Mbl. Augenheilk. 116
(1950), 418

PFENNIG: Einfluß der Ovulationshemmer auf
die Tränensekretion und die
Haftschalenverträglichkeit"
Inaug. Diss. FU Berlin 1976

PINKUS, G./
ROCK, J. u. a.: Fertility control with oral
medication
Amer. J. Obst. Gynec. 75 (1958),
1333

PINKUS, G.: The hormonal control of ovulation
and early development
Postgrad. Med. 24 (1958), 654

RADNOT, M.: Zit. nach VARGA

REIFFENSTEIN, E./
PRATT, Th. E.: Artificial menstrual cycles induced
in ovulating woman by monthley
injection of progesteron-estrogen
Fert. and Ster. 18 (1967), 207

ROSEN, E.: Zit. nach O. NEUBAUER

SCHEINBERG: Zit. nach HOLLWICH

SHAFEY: Zit. nach HOLLWICH

STENZEL: Farbsinnverhalten bei Anwendung
von Kontrazeptiva.
Inaug. Diss. FU Berlin, 1976

THIEL, H.-L.: Beobachtungen über die Wirkung von Ovulationshemmern am Sehorgan
Klin. Mbl. Augenheilk. 154 (1969), 845

TIBURTIUS, H. F.: Untersuchungen über den Einfluß von Kontrazeptiva auf die Dunkeladaptation und den intraokularen Druck.
Klin. Mbl. Augenheilk. 163 (1963), 215

TIBURTIUS, K.: Untersuchungen zur Frage der Beeinflussung des intraokularen Druckes durch hormonale Kontrazeptiva.
Inaug. Diss. FU Berlin, 1971

UFER, J.: Hormontherapie in der Frauenheilkunde, 4. Aufl.
Walter de Gruyter-Verlag, Berlin 1972

VARGA, M.: Ophthalmologische Komplikationen nach oraler Kontrazeption
Klin. Mbl. Augenheilk. 162 (1973), 621

VERBECK, B.: Augenbefunde und Stoffwechselverhalten bei Einnahme von Ovulationshemmern
Klin. Mbl. Augenheilk. 162 (1973), 612

VESSEY, M. P./ DOLL, R.: Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease
Brit. med. J. 1968/II 199

WALSH, F. B./ CLARK, D. D./ THOMPSON, R. S./ NICHOLSON, R. S.: Oral contraceptives and neuroophthalmologic interest
Arch. Ophth. 75 (1965), 628

WALSH, F. B.: Zit. nach CORCELLE

ZANARTU, J.: Zit. nach HALLER

ZILKA, K. J.: Cerebrovascular accidents and oral contraception
Brit. med. J. 5417 (1964), 1132

Ich möchte mir erlauben, Herrn Professor Dr. med. H. Tiburtius für die Überlassung des Themas und für viele Ratschläge bei der Durchführung dieser Arbeit sehr herzlich zu danken.

LEBENSLAUF

Name:	Sigrid Helga Merz
geb.:	10. Februar 1950
1956	Einschulung in die Sankt-Anna-Schule (Augsburg)
1961	Umschulung in das v. Stetten-Institut (Neusprachliches Gymnasium)
1970	Reifeprüfung
1970-1972	Studium der Medizin an der Universität Heidelberg
April 1972	Nach bestandener ärztlicher Vorprüfung Studienplatzwechsel an die Freie Universität Berlin
August 1976	Ärztliche Prüfung (FU Berlin)

Dissertationsdruck Monath, Bln. 46, Tel. 775 47 77